

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS VON PHYTAT
IM FUTTER AUF DIE CADMIUM-RETENTION IN
DER NIERE BEIM HÜHNERKÜKEN

*Diss
München
1905*

GEORG MEIRINGER

Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS VON PHYTAT IM FUTTER
AUF DIE CADMIUM-RETENTION IN DER NIERE
BEIM HÜHNERKÜKEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Georg Meiringer
aus
München

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:

Prof. Dr. W. Leidl

Referent:

Prof. Dr. H. Zucker

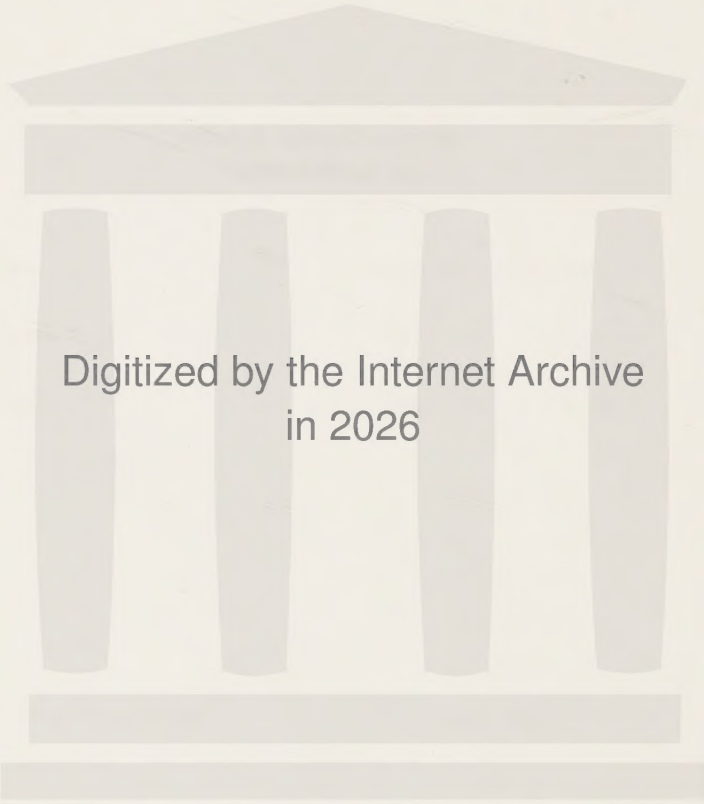
Korreferent:

Prof. Dr. J. Kösters

Tag der Promotion:

26. Juli 1985

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0053

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
1	EINLEITUNG	2
2	LITERATUR	
2.1	Vorkommen von Cadmium in der Umwelt	3
2.2	Übergang von Cadmium in die Pflanze	4
2.2.1	Absorption und Akkumulation	4
2.2.2	Endogene Einflußfaktoren	6
2.2.3	Exogene Einflußfaktoren	6
2.3	Carry-over von Cadmium in Tier und Mensch	7
2.3.1	Absorption und Akkumulation	7
2.3.2.	Endogene Einflußfaktoren	10
2.3.3	Exogene Einflußfaktoren	14
2.3.4	Einfluß von Phytat	26
3	PROBLEMSTELLUNG	33
	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
4	MATERIAL UND METHODEN	
4.1	Tiermaterial und Tierhaltung	34
4.2	Versuchsdurchführung	35
4.3	Fütterung	36
4.4	Untersuchungskriterien und Analysenmethoden	38
4.5	Statistik	42
5	VERSUCHSBESCHREIBUNG UND ERGEBNISSE	
5.1	Versuch I	55
5.2	Versuch II	63
5.3	Versuch III	71
6	DISKUSSION	78
7	ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY	87
8	LITERATURVERZEICHNIS	89

Von den zur Zeit mestdiskutierten Umweltgiften spielt vor allem das Schwermetall Cadmium (Cd) eine besorgniserregende Rolle. Denn als typisches Kumulationsgift bedroht es speziell in ernährungsphysiologischer Hinsicht besonders den Menschen am Ende der Nahrungskette in seiner Gesundheit.

DRASCH (1983) dokumentiert dies eindrucksvoll durch den Nachweis, daß die Cd-Belastung des menschlichen Organismus' in Bayern im Verlauf der letzten 40 Jahre etwa um das 5fache, die der Nierenrinde sogar um das 50fache gestiegen ist.

Trotz einiger technologischer Fortschritte, die zur Verminderung der Belastungssituation beitragen, gibt es gerade im Hinblick auf die biologischen Wirkungen von Cd noch eine Reihe ungeklärter Fragen.

Beispielsweise herrschen nach wie vor erhebliche Unsicherheiten bezüglich der tatsächlichen Cd-Aufnahme und -Absorption aus der Nahrung; auch die mannigfaltigen Wechselwirkungen von Cd mit verschiedenen Stoffen während seiner Resorption und Verteilung im Organismus sind gegenwärtig nur ungenügend bekannt.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Bioverfügbarkeit von Cd vor allem unter dem Einfluß von Phytat.

2 LITERATUR

2.1 Vorkommen von Cd in der Umwelt

Cd existiert von Natur aus in der Erdkruste, vorwiegend als sogen. Cadmiumblende in einer Sulfidverbindung bzw. als Nebenmetall in Zink-, Kupfer- und Bleierzen (UMWELT-BUNDESAMT, 1981). Die natürlichen Bodengehalte liegen zwischen 0,01 und 0,2 ppm Cd (FATHI und LORENZ, 1980), die Cd-Werte in Rohphosphatlagern schwanken je nach geographischer Herkunft zwischen 0,1 bis 75 ppm und mehr (BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG, LANDWIRTSCHAFT UND FORSTEN, 1980).

In erster Linie sind es anthropogene Einflüsse - nach ROHLEDER (1982) über 90 % - welche die hohe Umweltbelastung mit Cd verursachen.

Ca. 115 Tonnen beträgt beispielsweise in Deutschland die jährliche Cd-Fracht des Wassers, wobei knapp zwei Drittel aus der Industrie stammen (RUCHAY, 1982). Zwar weisen alle bayerischen Flüsse weniger als 1 ppb Cd auf, und auch der vom Bundesgesundheitsamt genannte Höchstwert von 6 ppb Cd im Trinkwasser wird derzeit in Bayern nicht überschritten (LANDESGEWERBEANSTALT BAYERN, 1981). Doch dafür findet eine umso stärkere Anreicherung von Cd in den Flußsedimenten statt, deren Konzentrationen von ursprünglich 0,2 bis 0,3 ppm in den vergangenen 100 Jahren auf das 5- bis 30fache angestiegen sind (FÖRSTNER, 1982).

Die jährlichen Cd-Emissionen in die Luft belaufen sich in Deutschland auf etwa 40 Tonnen, woran nichtindustrielle Großfeuerungs-, Müll- und Klärschlammverbrennungsanlagen zu fast einem Drittel beteiligt sind (WELZEL, 1982).

Für den Boden lassen sich daraus Immissionswerte in Höhe von 0,3 bis 3 g Cd pro Hektar ableiten (KLOKE, 1981),

während die Phosphatdüngung zu einem Cd-Eintrag von ca. 5 g pro Hektar und Jahr führt (HUTTON, 1982); letztlich sind somit im Boden 0,1 bis 1 ppm Cd zu finden (KLOKE, 1980 a).

Allerdings können in Regionen mit verstärkter Klärschlammdüngung Extremwerte auftreten; 0,2 bis 0,4 % der landwirtschaftlich genutzten Fläche liegen derzeit über der Grenze der zulässigen Bodenbelastbarkeit von 3 ppm Cd (ANONYM, 1984). Aus diesem Grunde dürfen nach der neuen Klärschlammverordnung (AbfKlärschlVO) vom 01.04.1983 30 ppm Cd in der Klärschlamm-Trockensubstanz nicht überschritten und im Zeitraum von drei Jahren nur mehr maximal 5 Tonnen Klärschlamm-Trockenmasse pro Hektar aufgebracht werden.

2.2 Übergang von Cd in die Pflanze

2.2.1 Absorption und Akkumulation

Die Absorption von Cd aus dem Boden geschieht bei Pflanzen nach CUTLER und RAINS (1974) zunächst durch irreversible Bindung an Zellwandbestandteile oder zelleigene Makromoleküle der Wurzeln. Aufgrund des so entstandenen Konzentrationsgradienten innerhalb der Pflanze kann es durch die nachfolgende Diffusion und anschließende Sequestrierung von Cd zur Akkumulation des Schwermetalls in bestimmten Pflanzenteilen kommen.

Hinsichtlich der weiteren Verteilung und Anreicherung nimmt dabei die Cd-Konzentration von den feinen Faserwurzeln über Sproß und Blätter bis hin zum Keim kontinuierlich ab (DAVIS und COKER, 1980).

Ähnlich wie JARVIS et al. (1976) stellt auch KOEPPE (1977) fest, daß die Wurzeln im Gegensatz zu den oberirdischen vegetativen Pflanzenteilen mindestens doppelt so hohe

Cd-Konzentrationen enthalten, CUTLER und RAINS (1974) ermitteln für die Gerste sogar eine Differenz von etwa dem Fünffachen.

Beim Vergleich von vegetativen mit generativen Pflanzenteilen findet KLOKE (1980 b) zwei- bis zehnmal höhere Cd-Werte in Blättern und Stielen als in Früchten, und nach dem Cd-Verteilungsschema in Getreidepflanzen von MACHELETT und PODLESÁK (1983) sind über der Erde ca. 75 % des Cd in Sproß und Blättern gegenüber 18 % in den Kornrandschichten und nur 7 % im Korn selbst zu erwarten.

Weitgehende Unkenntnis besteht jedoch nach wie vor hinsichtlich der Cd-Bindungsform in pflanzlichen Geweben.

In Kohl, Tabak und Bohnengewächsen sind zwar von verschiedenen Autoren übereinstimmend Cd-Komplexe nachgewiesen aber nicht vollends identifiziert worden. Molekulargewichte um 10 000, hoher Schwefelgehalt, typisches Absorptionsmaximum bei ungefähr 250 nm, Lokalisation im Cytosol und Induzierbarkeit erinnern allerdings stark an Eigenschaften des tierischen Metallothioneins (CASTERLINE und BARNETT, 1977; 1982; WAGNER und TROTTER, 1982; WEIGEL und JÄGER, 1980).

Über die Bindungsform von Cd in Pilzen existieren praktisch keine Informationen mit Ausnahme der Vermutung, daß ihre Cd-Bioverfügbarkeit der anderer Lebens- und Futtermittel entspricht (DIEHL und SCHLEMMER, 1984).

Für Getreide, Öl- und Hülsenfrüchte fehlen ebenfalls nähere Angaben; man kennt lediglich ihren Reichtum an Phytinsäure sowie deren chelatbildende Wirkung auf Mineralstoffe und Spurenelemente, so daß bei analogisierender Betrachtung der Verdacht besteht, Cd könnte in diesen Pflanzen in Form eines Phytat-Komplexes vorliegen (FATHI und LORENZ, 1980).

2.2.2 Endogene Einflußfaktoren

Pflanzenart

Nach Untersuchungen von MACHELETT und PODLESÁK (1983) besitzen verschiedene Gemüsepflanzen eine unterschiedlich starke Absorptionsfähigkeit für Cd aus dem Boden. Außerdem verhalten sich selbst botanisch miteinander verwandte Gewächse unterschiedlich empfindlich gegenüber inkorporiertem Cd. Erhebliche Wachstumsdifferenzen aufgrund mehr oder weniger großer Toleranz für Cd, sowie verstärktes Cd-Akkumulationsvermögen von Blattfrüchten bzw. einzelnen Wildpilzen, weisen PAGE et al. (1972), DAVIS und CARLTON-SMITH (1980) und SEEGER (1978) nach.

2.2.3 Exogene Einflußfaktoren

Dosis, Expositionsdauer und Umweltbelastung

Steigende Cd-Konzentrationen im Nährsubstrat bzw. Boden ergeben proportional erhöhte Pflanzen-Cd-Gehalte (PAGE et al., 1972; DAVIS, 1983), und ebenso resultieren umso höhere Cd-Werte in allen vegetativen Abschnitten, je länger eine Pflanze mit Cd-haltiger Nährlösung behandelt wird (CUTLER und RAINS, 1974). Auch die Nähe von Schmelzöfen führt zu einem bemerkenswerten Cd-Anstieg in der Pflanze (MILLS und DELGARNO, 1972).

Bodenbeschaffenheit

Nachdem die Cd-Aufnahme der Pflanze überwiegend durch die Wurzeln erfolgt (VETTER, 1982) und der Cd-Gehalt in vegetativen wie generativen Pflanzenteilen eng korreliert ist mit dem Grad der Löslichkeit von Cd im Erdreich (STYPEREK und SAUERBECK, 1983), stellt der pH-Wert des Bodens das entscheidende Moment für die pflanzliche Verfügbarkeit von Cd dar (PLUQUET, 1983). Experimente von KRONEMANN et al. (1981) bestätigen diese pH-Abhängigkeit, da Getreide

von alkalischen Böden 50 % niedrigere Cd-Gehalte aufweist als solches von sauren Anbauflächen.

Interessant erscheint diesbezüglich das Ergebnis eines 5-Jahres-Versuchs von DIEZ (1982), wonach auf intensiv beschlammten Arealen trotz zunehmender Boden-Cd-Gehalte eine insgesamt abflachende Cd-Transferkurve vom Erdreich zur Pflanze zu erkennen ist; die Begründung hierfür findet sich in einem Anstieg des Boden-pH und Humusgehalts.

Einen vergleichbaren Effekt in Richtung Absenken der Schwermetallmobilität bringt das Auftragen eines Kalk-Klärschlamm-Gemisches (DIEZ, 1982), denn Ca-Ionen bewirken eine intensivere Bindung von Cd an den Boden (McBRIDE, 1980); allerdings wird die pflanzliche Schwermetallaufnahme durch Kalkung über den optimalen pH-Wert hinaus nur mehr unbedeutend erniedrigt (PODLESAK et al., 1981).

Weiterhin verringern auch zunehmende Kationen-Austauschkapazität der organischen Bodenmasse und sinkende Bodentemperaturen die Cd-Verfügbarkeit (HAGHIRI, 1974). Auf der anderen Seite können mikrobielle Oxidationsvorgänge das Bodenmilieu verändern und unlösliche Metallkomplexe in lösliche Verbindungen überführen, was eine erhöhte Verfügbarkeit für Pflanzen bedeutet (DAVIS, 1984).

2.3 Carry-over von Cd in Tier und Mensch

2.3.1 Absorption und Akkumulation

Von Rauchern und besonders exponierten Berufsgruppen abgesehen kommt bei Mensch und Tier der inhalativen Cd-Aufnahme über die Außenluft nur minimale Bedeutung zu (KAMPE, 1982; GRÜNDER, 1982). Entscheidend ist vielmehr die alimentäre Zufuhr von Cd, die beim Menschen zu etwa 75 % über pflanzliche, und nur zu etwa 25 % über tierische Lebensmittel erfolgt (KAMPE, 1982).

Eine Ausnahme bilden Fische und Muscheln, da sie Cd weniger über die Nahrung, als vorwiegend direkt aus dem Wasser aufnehmen (KARBE, 1982), und auch bei Anneliden spielt die Schwermetall-Aufnahme über das Integument eine wichtigere Rolle als über das intestinale Epithel (BACK, 1983).

Die Cd-Akkumulation im Säugerorganismus ist relativ genau untersucht. Danach sind weder beim Rind, noch beim Schwein selbst nach Verabreichung hoher Cd-Dosen nennenswerte Rückstände in Fleisch und Knochen zu verzeichnen; auch Kuhmilch und Hühnereier erweisen sich als Cd-frei (KREHL et al., 1982; SHARMA et al., 1979).

Dafür reichert sich dieses Schwermetall umso mehr in Leber und Niere an (KREUZER et al., 1975), wodurch ungefähr je ein Drittel der Gesamt-Cd-Last des Körpers auf diese beiden Organe entfällt (FRIBERG et al., 1979); die Cd-Konzentration der Nierenrinde liegt dabei um ca. 25 % höher als in der Gesamtniere (KJELLSTRÖM et al., 1984). Aufgrund dieser für Cd typischen Verteilung gaben der RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN (1978) und das BUNDESGESUNDHEITSAMT (1979) Richtwertempfehlungen für den Cd-Gehalt in Nieren und Lebern sowie entsprechende Verzehrsempfehlungen (KÄFERSTEIN und KLEIN, 1980) heraus.

Als wesentlichsten Faktor für jenes Anreicherungsphänomen entdeckten MARGOSHES und VALLEE (1957) in der Pferdeniere ein niedermolekulares Protein mit hohem Cd-Gehalt, welches von KÄGI und VALLEE (1960; 1961) erstmals als Metallothionein bezeichnet und näher beschrieben und von PULIDO et al. (1966) auch beim Menschen identifiziert wurde.

Charakteristisch ist u. a. seine Fähigkeit, sowohl Zink, als auch Cd zu binden (WEBB, 1972), sowie sein Aufbau aus 61 Aminosäuren, von denen ein Drittel aus Cystein besteht.

Dadurch kann Cd im Innern des Moleküls als "Schwefel-cluster" gebunden werden (BOULANGER et al., 1983). Von entscheidender Bedeutung ist daneben auch die Möglichkeit der Induzierbarkeit dieses Metallothioneins durch Metalle wie Kupfer, Quecksilber, Zink und Cd einerseits und Streßfaktoren andererseits (BREMNER und DAVIS, 1975), sowie durch Chemikalien wie Jodessigsäure (HEILMAIER, 1984).

Nach CHERIAN und NORDBERG (1983) und SWERDEL und COUSINS (1982) wird so die zytoplasmatische Metallothionein-m-RNA-Synthese eingeleitet. Dies erklärt gleichzeitig die Beobachtung von PISCATOR und LIND (1972), daß zunehmende Cd-Gehalte in der Nierenrinde von einem äquimolaren Anstieg der Zink-Konzentration in dem Organ begleitet werden. Dabei existieren offensichtlich zwei verschiedene Formen jenes Cd-bindenden Proteins mit einem Molekulargewicht von ca. 10 000 im Darm und ca. 6 000 in Leber und Niere (BREMNER, 1978; SWERDEL und COUSINS, 1982).

Funktionell gesehen können dem Metallothionein verschiedene Aufgaben und Wirkungen bei der Absorption und Akkumulation von Cd zugesprochen werden.

Nachdem es auch in der Darmwand synthetisiert wird (SUGAWARA und SUGAWARA, 1975) und dort regelrecht zum Ein-schluß von Cd führt, besitzt es nach WASHKO und COUSINS (1977) eine regulierende Komponente hinsichtlich der intestinalen Cd-Aufnahme. Metallothionein bindet nämlich über 95 % des im Cytosol der Mucosazelle vorhandenen Cd (PETERING et al., 1984), weshalb TAGUCHI und NAKAMURA (1982) ähnlich wie JACOBS et al. (1978) die These aufstellen, Cd würde so am Durchtritt durch die Darmschranke in den Blutkreislauf gehindert werden.

Demgegenüber schreibt NORDBERG (1978) dem Metallothionein sowohl in den Erythrozyten, als auch im Blutplasma eine Transportfunktion für Cd von der Leber in die Niere zu.

Ein weiterer Effekt hängt wohl mit der nachgewiesenen Metallothionein-Induktion zusammen, denn YOSHIKAWA und OHTA (1982) beobachten im Anschluß an tierexperimentelle Vorbehandlungen mit verschiedenen Metallen eine Toleranz-Entwicklung, d. h. verringerte Empfindlichkeit gegenüber einer nachfolgenden Metallexposition.

Schließlich wirkt Metallothionein offensichtlich auch entscheidend bei der Speicherung essentieller wie toxischer Metalle mit, was im Fall des Cd ausgesprochen gegensätzliche Konsequenzen nach sich zieht. So verhindert es einerseits vorzeitige Nierenschäden infolge lysomal freigesetzter Cd^{++} -Ionen (WEBB und ETIENNE, 1977), blockiert die Cd-Aufnahme in renale Mitochondrien (FELDMAN und COUSINS, 1973) und wehrt dadurch schädigende Einflüsse des Cd auf die 25-OH-Vitamin D_3 -Hydroxylase ab (KIMURA et al., 1974). BREMNER (1982) spricht deshalb von einem Entgiftungsmechanismus und sieht die Metallothionein-Produktion als Antwort auf eine erhöhte intrazelluläre Metallkonzentration.

Andererseits wird jedoch gerade durch jene Speicherwirkung des Metallothioneins eine Ausscheidung von Cd unmöglich gemacht. Nach seiner glomerulären Filtration und tubulären Rückresorption induziert Cd nämlich in der Niere sofort wieder die Neusynthese von Metallothionein oder bindet sich an ebenfalls reabsorbiertes Cd-binding-protein (NORDBERG, 1978; SUZUKI et al., 1979). Auf diese Weise lassen sich die extrem langen Halbwertszeiten für Cd von fünf bis zehn Jahren in der Leber und über 20 Jahren in der menschlichen Niere erklären (KJELLSTRÖM und NORDBERG, 1978).

2.3.2 Endogene Einflußfaktoren

Tierart

Nicht nur Wirbeltiere reagieren artspezifisch auf Cd. Sogar Bakterien weisen unterschiedliche Empfindlichkeit

gegenüber Cd auf, da gramnegative eine höhere Toleranz als grampositive besitzen; außerdem zeichnen sich beispielsweise *Flavobacterium* spp. durch natürliche Resistenz aus, während *Pseudomonas* spp. zur Resistenzbildung im Boden befähigt sind (BARKAY et al., 1983).

Meeresmuscheln und -schalentiere sowie einzelne Insekten-spezies und Atlantikvögel fallen durch extrem hohe Cd-Gehalte auf, deren Tolerierung wahrscheinlich auf natürlichen Selektionsmechanismen beruht (MINISTRY OF AGRICULTURE, FISHERIES AND FOOD, 1973; BULL et al., 1977).

SASSER und JARBOE (1980) berichten, daß die Cd-Absorption von Meerschweinchen in den ersten 14 Lebenstagen etwa sechsmal höher sei als von gleichaltrigen Schweinen und Ratten, was eine Beteiligung von Blinddarm und Dickdarm vermuten läßt, und FRIBERG et al. (1974) nennen unterschiedliche Halbwertszeiten für Maus und Ratte (200 Tage), Hund (400 Tage), Totenkopffäffchen (1,5 Jahre) und Mensch (13 bis 37 Jahre).

Untersuchungen von KRONEMANN und ANKE (1983) ergeben schließlich, daß Wiederkäuer bei normalem Cd-Angebot ihren Cd-Bestand im Nierengewebe während eines Lebensjahres weniger schnell erhöhen als das Huhn. Dies bestätigt Ergebnisse von SELL (1975), der eine Cd-Absorptionsrate für Legehennen von 3 bis 4 % findet, während FRIBERG et al. (1974) für die meisten Säugetiere Resorptionsquoten zwischen 1 und 2 % angeben.

Individuum

Rattenversuche von BERG und KOLLMER (1983) zeigen, daß bezüglich der Absorptionsrate meist erhebliche Schwankungen zwischen verschiedenen Individuen einer Spezies vorkommen. Die Cd-Konzentrationen in Geweben und Organen unterliegen nämlich keiner symmetrischen Häufigkeitsverteilung, sondern vielmehr einer logarithmischen Normalverteilung, wodurch eine Linksteilheit der Verteilungskurve

entsteht. Während also bei den meisten Individuen keine oder kaum negative Wirkungen zu befürchten sind, muß bei einigen wenigen unter Umständen bereits mit toxischen Folgen gerechnet werden. Eine Abhängigkeit vom gesundheitlichen Zustand und physiologischen Status wäre denkbar (SCHENKEL, 1983); auf jeden Fall sollte dies bei der Festlegung von Grenzwertempfehlungen berücksichtigt werden.

Geschlecht

Hinsichtlich eines möglicherweise geschlechtsbedingten Einflusses auf die Cd-Akkumulation existieren ausgesprochen konträre Befunde.

Können auf der einen Seite ØSTERGAARD (1978) und FISCHER und WEIGERT (1975) keine Unterschiede feststellen, zeigen die Analysen von ANKE et al. (1978) hingegen eine deutlich höhere Cd-Akkumulation in Leber und Niere bei männlichen Erwachsenen.

Auf der anderen Seite finden KELLO et al. (1979) eine ungefähr doppelt so hohe Cd-Ganzkörperretention bei weiblichen und kastrierten männlichen Ratten und führen dies auf das Fehlen männlicher Sexualhormone zurück; eine von Geschlecht und hormonellem Status abhängige Cd-Elimination aus dem Organismus schließen sie allerdings aus. Die These von FLANAGAN et al. (1978), es bestünde ein Zusammenhang mit dem Eisen-Stoffwechsel, stützt sich auf eine Beobachtung, wonach die Cd-Absorptionsrate von Frauen im Vergleich zu Männern etwa dreimal höher liegt und sich umgekehrt proportional zur Serum-Ferritin-Konzentration verhält.

Eine eindeutige Verbindung zwischen Geschlecht und der Manifestation pathologischer Erscheinungen kann indessen für das Bild der Itai-Itai-Krankheit hergestellt werden, an deren Entstehung neben anderen Ursachen vor allem Cd beteiligt war, und von der in Japan hauptsächlich ältere Frauen betroffen wurden, die mehrfach geboren hatten (FRIBERG et al., 1974; TSUCHIJA, 1978).

Alter

Alterseinflüsse spiegeln sich unter anderem im Ausmaß der toxischen Wirkung einer oralen Cd-Gabe wider. So beträgt die halbe letale Dosis für Ratten im Säuglingsalter nur ein Fünftel bis ein Zehntel des Wertes, der für entwöhnte Tiere gilt (KOSTIAL et al., 1979). Der Grund dafür ist wohl die ca. 80mal höhere gastrointestinale Cd-Absorption der Neugeborenen (KELLO und KOSTIAL, 1977 a), die nicht nur durch Milchnahrung, sondern auch spezielle physiologische Besonderheiten bedingt wird. Eine unspezifische Permeabilitätserhöhung der noch unvollkommen entwickelten Darmschranke ermöglicht nämlich die Absorption von Makromolekülen wie Schwermetall-Kolloiden mittels Pinozytose (JUGO, 1977).

Bis zum Alter von 45 Jahren diagnostizieren TRAVIS und HARDDOCK (1980) einen kontinuierlichen Anstieg der renalen Cd-Konzentration des Menschen, ab etwa 50 Jahren dann einen deutlichen Abfall. Als Ursache nennen sie funktionelle und morphologische Nierenveränderungen im Alter, die eine Reduktion der biologischen Halbwertszeit für Cd in der Niere von ca. 35 Jahren beim Neugeborenen auf ca. 11 Jahre beim 80jährigen bedingen.

Dieser gesteigerten Cd-Eliminierung steht eine um vieles geringere Ausscheidungsfähigkeit junger, sich erst entwickelnder Organismen gegenüber, die aufgrund höherer Bindungs-Stabilität bzw. -Trägheit über weniger freies Metall verfügen (JUGO, 1975; JUGO et al., 1975).

Dabei erfolgt die Cd-Retention bei Säuglingsratten im Gegensatz zu erwachsenen Tieren vorwiegend im Darm und in der Muskulatur, und erst nach etwa 14 Tagen tritt eine Umverteilung in die Niere ein (KOSTIAL et al., 1979), die mit zunehmendem Alter immer weiter fortschreitet (NEZEL und VOGT, 1977). KELLO und KOSTIAL (1977 b) führen dies auf eine anfangs stark verringerte Cd-Bindungskapazität der Leber zurück, wofür eine unzureichende Metallothio-

nein-Synthese (SQUIBB und COUSINS, 1974) infolge eines wachstumsbedingten Cystein-Mangels (WESER et al., 1973) verantwortlich sein könnte.

2.3.3 Exogene Einflußfaktoren

Applikationsart

Die Art und Weise der Verabreichung von Cd hat zwar hauptsächlich Einfluß auf dessen Absorption oder Akkumulation, doch können zum Beispiel auch teratogene Effekte beim Hamster nur durch Injektion und nicht durch orale Applikation ausgelöst werden (FERM und CARPENTER, 1968).

Ebenso reagieren erwachsene Ratten vergleichsweise wesentlich empfindlicher auf eine intraperitoneale Cd-Injektion als auf eine orale Gabe der gleichen Dosis (KOSTIAL et al., 1979).

WASHKO und COUSINS (1976) stellen demgegenüber nur im Fall einer oralen, nicht aber subcutanen Verabreichung von Cd an Ratten unterschiedliche Cd-Verteilung und -Ausscheidung bei Ca-Mangel, verglichen mit optimaler Ca-Versorgung fest.

Auch die Initialverteilung von Cd scheint in analoger Weise nahezu ausschließlich durch intestinale Absorptionsvorgänge beeinflußt zu werden. So erhält KOLLMER (1982) bei intravenöser Injektion lediglich fünfmal, bei chronischer oder einmaliger oraler Applikation dagegen 30mal mehr Cd in der Niere als in der Nebenniere von Ratten.

Für den Menschen ist der Unterschied einer Cd-Aufnahme aus der Luft oder über die Nahrung durchaus von Bedeutung.

Denn während die Resorptionsquote im Darm etwa 5 % beträgt (FRIBERG et al., 1974; McLELLAN et al., 1978; KJELLSTRÖM und NORDBERG, 1978), belaufen sich die Schätzungen für die Lunge je nach Partikelgröße und chemischer Natur der Cd-Verbindung (PISCATOR, 1979 b) auf 10 bis 50 % (FRIBERG et

al., 1974); ca. 25 % des eingeatmeten Cd werden in der Lunge deponiert, etwa zwei Drittel davon anschließend resorbiert (KOMMISSION DER EG, 1977).

Nach NORDBERG und KJELLSTRÖM (1979) kommt damit die Inhalation von ca. $3 \mu\text{g}$ Cd, die in 20 Zigaretten enthalten sind, der Aufnahme von ca. $25 \mu\text{g}$ Cd mit der Nahrung gleich, was etwa eine Verdoppelung der täglichen Cd-Zufuhr bedeutet. Entsprechende Analysenergebnisse beweisen übereinstimmend, daß starker Zigarettenkonsum ungefähr zweimal höhere Cd-Gehalte in Nieren und anderen Organen als bei Nichtrauchern gleichen Alters erzeugt (LeBARON et al., 1977; ØSTERGAARD, 1977; ELLIS et al., 1979; KOWAL et al., 1979).

Umweltbelastung

Alle Lebewesen sind einer umso stärkeren Cd-Belastung ausgesetzt, je industrialisierter sich ihr Lebensraum darstellt.

Eine diesbezüglich klare Abhängigkeit beschreiben KRONE-MANN (1982) für Rinder aller Altersstufen aus belasteten und unbelasteten Gegenden, FROSLIE et al. (1985) für Lämmer aus ganz Norwegen, CUMBROWSKI et al. (1978) für Menschen aus landwirtschaftlichen, großstädtischen, industriellen und Cd-belasteten Territorien, und DRASCH (1983), wie bereits in der Einleitung erwähnt.

Auch eine auf internationaler Ebene durchgeführte Untersuchung ergibt dasselbe Bild, wobei allerdings eine wesentlich größere Nahrungskontamination als zusätzlicher Faktor der mindestens doppelt so hohen Cd-Belastung der Japaner berücksichtigt werden muß (FRIBERG und VAHTER, 1983).

Expositionsdauer

Je länger Tiere und Menschen mit Cd in Berührung kommen, desto nachhaltiger können eventuelle Folgen sein.

So zeigen Ratten nach 6-, 12- und 18monatiger Cd-Verabreichung über das Trinkwasser kontinuierlich ansteigende Cd-Rückstände in Leber und Niere mit zunehmend irreversiblen, histopathologischen Nierenveränderungen (MANGLER et al., 1984). Im Prinzip ähnliche Anreicherungsverfahren beobachten HAPKE et al. (1977) beim Schaf und KREUZER et al. (1981) beim Rind; dabei findet mit zunehmender Dauer der Belastung eine vermehrte Umverteilung des retinierten Cd aus der Leber in die Niere statt.

Dies gilt im selben Maß für den Menschen, insbesondere für Cd-exponierte Berufsgruppen, bei denen in Abhängigkeit von ein- bis über 30jähriger Beschäftigungsdauer ein kontinuierlicher Anstieg der renalen Proteinausscheidung bis zu 1000 mg pro Tag zu verzeichnen ist (PISCATOR, 1962). MASON et al. (1983) berichten außerdem von einer deutlichen Abnahme des Nieren-Cd Gehalts bei Cd-Schmelzern mit über 20jähriger Werkstätigkeit, was offensichtlich auf beginnende Nierenfunktionsstörungen und die damit einhergehende verstärkte renale Cd-Ausscheidung zurückzuführen ist (BERNARD und LAUWERYS, 1984).

Dosis

Durch zahllose Befunde wird eine dosisabhängige Wirkung und potentielle Toxizität von Cd bei allen Lebewesen bestätigt.

Demnach ist nicht nur die Cd-Akkumulation in Leber und Niere positiv mit der applizierten Cd-Menge korreliert (MURTHY et al., 1978), sondern auch die Entstehung bindegewebiger, peritubulärer Ablagerungen und pathologisch-morphologischer Gefäßveränderungen in der Niere (FOWLER et al., 1975; COPIUS PEEREBOOM-STEGEMAN et al., 1983).

Wenn trächtige Mäuse steigenden Cd-Konzentrationen ausgesetzt sind, nimmt das Fetengewicht umgekehrt proportional zur Dosis ab (WEBSTER, 1978); außerdem wird nach ENGSTRÖM und NORDBERG (1979) durch Schädigung der Darm-

mucosa infolge einer Cd-Überdosis eine erhöhte intestinale Cd-Absorption verursacht.

Sogar die Corticosteron-Halbwertszeit im Blut von Ratten sinkt mit wachsenden Futter-Cd-Gehalten, wobei sich im toxischen Bereich eine funktionelle Insuffizienz der Nebennierenrinde einstellt und offenbar keine Kompensation mehr durch erhöhte Sekretion erfolgt (JACKL und KOLLMER, 1982).

Ab einer bestimmten Cd-Menge treten auch in der Niere toxische Folgen auf, wie KOLLMER (1982) bei Ratten beobachtet, die längere Zeit extrem viel Cd über das Trinkwasser aufnahmen. Im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe, die wesentlich weniger Cd erhielt, weisen diese Tiere nämlich nach Verabreichung einer einmaligen ^{109}Cd -Dosis einen starken Abfall der Radioaktivität in den Nieren auf, weshalb der Schluß naheliegt, daß die Herabsetzung der renalen Cd-Retention und -Halbwertszeit auf einer Nierenschädigung beruht.

Für landwirtschaftliche Nutztiere spielen akute und chronische Cd-Vergiftungen praktisch keine Rolle. Dagegen kommt der dosisabhängigen Cd-Speicherung in Leber und Niere beispielsweise bei Mastschweinen (KÜGEL et al., 1980) oder Schafen (HAPKE et al., 1977) Bedeutung zu, während KRAMPITZ et al. (1974) und VOGT et al. (1981) bei Broilern eine dosisabhängige Depression von Futterverzehr, Futterverwertung und Gewichtszunahme feststellen. ROWLAND et al. (1979) verzeichnen im übrigen bei Hühnerküken ebenso wie WINKLER et al. (1984) einen im Verhältnis zur Cd-Dosis nichtlinearen Anstieg der Cd-Konzentration in Leber und Niere.

Für den Menschen steht die Niere als typisches Zielorgan chronischer Cd-Exposition (DIEHL, 1981) im Vordergrund; sie reagiert mit funktionellen Veränderungen, sobald die sogen. kritische Cd-Konzentration erreicht ist (RYAN et al., 1982). Diese beträgt nach Angaben der WHO (1979;1980)

200 ppm Cd in der Nierenrinde, wohingegen neueste Untersuchungen mittels in-vivo-Neutronenaktivierungsanalyse von 220 bis 270 ppm ausgehen (ROELS et al., 1983; KJELLSTRÖM et al., 1984).

Vermutlich wird ab dieser Cd-Konzentration die renale Synthesekapazität für Metallothionein überschritten, so daß in der Folge jenes irreversible Fanconi-Syndrom entstehen kann, das durch reduzierte Proteinrückresorption und das Auftreten von Glucosurie, Aminoacidurie und Phosphaturie gekennzeichnet ist (PISCATOR, 1983). Als charakteristisch gilt dabei vor allem die renale Ausscheidung von β_2 -Microglobulin und Albumin, sowie eine Harn-Cd-Konzentration jenseits des Schwellenwertes von 10 bis 15 μg pro g Kreatinin (LAUWERYS et al., 1979).

Während FRIBERG et al. (1974) glauben, daß eine tägliche Cd-Aufnahme zwischen 250 und 350 μg mit der Nahrung über 50 Jahre hinweg zu jener kritischen Nieren-Cd-Konzentration führen kann, halten KJELLSTRÖM und NORDBERG (1978) ca. 400 μg Cd pro Tag für realistischer.

Aus diesem Grund schlägt die WHO (1972; 1977), um einen Sicherheitsfaktor von mindestens 4 bis 5 zu gewährleisten, für den Durchschnittserwachsenen eine maximal duldbare tägliche Aufnahme von ca. 70 μg Cd vor, woraus KÄFERSTEIN et al. (1979) pro Person eine vorläufig duldbare wöchentliche Aufnahme von höchstens 525 μg Cd ableiten.

Dieser Wert wird in Deutschland momentan nur zu 42 bis 46 % erreicht (BUNDESAMT FÜR ERNÄHRUNG UND FORSTWIRTSCHAFT, 1980; BUNDESMINISTERIUM FÜR JUGEND, FAMILIE UND GESUNDHEIT, 1983; WEIGERT et al., 1984), was indirekt auch durch die Feststellung von PISCATOR (1979 a) bestätigt wird; danach betragen die mittleren Nieren-Cd-Gehalte in westlichen Ländern nicht mehr als ein Zehntel der sogen. kritischen Nierenkonzentration.

In jedem Fall muß je nach äußerer Cd-Belastung und Ernährungs- und Rauchgewohnheiten eine enorme Schwankungs-

breite bei der täglichen Cd-Aufnahme von ca. 6 bis 115 μg Cd berücksichtigt werden (HALLENBECK, 1984).

Nahrungsbestandteile

Eine Schlüsselrolle in bezug auf die Bioverfügbarkeit von Cd spielt sicherlich die Zusammensetzung der Nahrung, denn bestimmte Nahrungskomponenten fördern oder hemmen bei gleicher Cd-Menge die Absorption und Akkumulation dieses Schwermetalls.

Um die Cd-Aufnahme möglichst gering zu halten, ist beispielsweise nicht nur ein mengenmäßig ausreichendes Nahrungsprotein-Angebot entscheidend (SUZUKI et al., 1969; REVIS und OSBORNE, 1984), sondern auch die qualitative Beschaffenheit der jeweiligen Proteinquelle.

So diagnostizieren FOX et al. (1973) bei Verfütterung von isoliertem Sojaprotein an Wachteln einen Cd-bedingten Eisen- bzw. Zink-Mangel in Leber bzw. Knochen, während bei der Verwendung von Trockeneiweiß als Proteinbasis keine dieser negativen Cd-Wirkungen, vermutlich infolge einer besseren Nutzbarmachung der Spurenelemente, erkennbar ist. Die im Vergleich zur Fütterung mit Hackfrüchten oder Küchenabfällen erheblich geringere Nieren-Cd-Konzentration von Schweinen bei Molke- bzw. Getreidefütterung hängt dagegen unter Umständen mit dem höheren Ca- bzw. Phytinsäure-Gehalt dieser Futtermittel zusammen (OSTERTAG und KREUZER, 1980).

Generell können zwei Effekte eiweißreicher Nahrung hinsichtlich einer intestinalen Protein-Cd-Interaktion festgestellt werden. Einmal führt Proteinreichtum zu verkürzter gastrointestinaler Verweildauer (OMORI und MUTO, 1977), und zum anderen hemmt Cd die im Bauchspeichel enthaltenen Carboxypeptidasen. Dadurch kann nur eine unvollständige Proteinverdauung erfolgen, die auf der Stufe der Oligopeptide endet; diese wiederum sind in der Lage, das frei

im Darm vorliegende Cd zu binden, und bewirken somit eine reduzierte intestinale Cd-Absorption (KOJIMA et al., 1985).

Von wesentlicher Bedeutung für die Cd-Verfügbarkeit ist zweifelsohne auch der Rohfasergehalt der Nahrung.

Rattenversuche von KOSTIAL et al. (1984) zeigen eine deutlich herabgesetzte Cd-Absorption bei Verabreichung einer Mischung aus festen Rattenfutter-Zusatzstoffen im Vergleich zu Milchfütterung, und auch ZMUDZKI et al. (1984) berichten über analoge Befunde mit Bleiacetat in Abhängigkeit von einer Heu/Getreide- bzw. Milchdiät bei Kälbern.

Dabei wird eine Reihe verschiedener Wirkungsweisen diskutiert, wie etwa vermehrte fäkale Ausscheidung (OMORI und MUTO, 1977), direkte Bindung der Metalle (SCHALLER, 1978), oder Veränderung der Darmmembran (SCHWARTZ et al., 1982). Nicht zuletzt darf man wohl ein gewisses mechanisches Moment im Sinne einer abschleifenden Wirkung annehmen, wodurch weniger Cd am Darmepithel abgelagert, bzw. mehr Cd von den Darmzotten verdrängt werden kann (SASSER und JARBOE, 1977).

Neben Eiweiß und Strukturelementen üben vermutlich auch einzelne Vitamine einen gewissen Effekt auf Cd aus.

FLORA und TANDON (1983) machen jedenfalls die gleichzeitige orale Applikation eines Vitamin B-Komplexes für die Verringerung Cd-bedingter toxischer Erscheinungen bezüglich Nierenfunktion, Enzymaktivität und Mineralstoff-Haushalt bei Ratten verantwortlich. Möglicherweise könnte die Bildung eines vollständig ausscheidungsfähigen Komplexes jene Interferenzwirkung von Vitamin B mit der Cd-Absorption erklären.

Nur einen indirekten Effekt auf Cd-bedingte Schäden dürfte hingegen die Ascorbinsäure besitzen, da sie in erster Linie Einfluß auf den Eisen-Stoffwechsel ausübt; positive Ergebnisse in dieser Richtung bei Wachteln und Hühner-

küken berichten FOX und FRY (1970), RICHARDSON et al. (1974), und HILL (1979).

Die Beziehung zwischen Vitamin D und Cd wird etwas später gemeinsam mit Calcium erörtert.

Am intensivsten wurden bisher ohne Zweifel die vielfältigen Wechselwirkungen von Cd mit Spurenelementen und Mineralstoffen untersucht.

Selen erweist sich in diesem Zusammenhang als Antagonist zu Cd; während es aber nur hochdosiert einen allgemeinen Schutz vor Cd-Schäden bietet, findet man gleichzeitig vermehrt Cd im Blut (PARIZEK et al., 1974; MEYER et al., 1982). Zwar verringert es in hohen Konzentrationen die Cd-Akkumulation bei Broilern, doch parallel dazu führt es auch zu einem mehrfachen Anstieg des Selen-Gehalts in Leber und Niere, wodurch es selbst toxisch wirkt und die Gewichtszunahmen stark reduziert (UEBERSCHÄR et al., 1982).

Als möglicher Wirkungsmechanismus wird entweder eine direkte chemische Reaktion mit nachfolgender Bildung des schwerlöslichen Cd-Selenits diskutiert (PARIZEK, 1978), oder eine Umverteilung von Cd innerhalb des Organismus mit unmittelbarem Transfer von Metallothionein auf Selenhaltige hochmolekulare Proteine vermutet (CHEN et al., 1975).

Eisen-Mangel bedingt bei der Maus wie beim Menschen eine gesteigerte intestinale Cd-Absorption und -Akkumulation in den Organen (VALBERG et al., 1976; FLANAGAN et al., 1978); allerdings ist dieser Effekt, wie bei Ratten und Schweinen durch orale und parenterale Eisen-Applikation nachgewiesen, von reversibler Natur (BERLIN und FRIBERG, 1960; POND und WALKER, 1972; POND et al., 1973).

Auf der anderen Seite kann es infolge kompetitiver Hemmung der Eisen-Absorption durch Cd zur Entstehung allgemeiner Eisenmangel-Symptome bei Mensch und Ratte kommen,

da beide Metalle um das Eisen-Transfer-System, das Transferrin der Mucosa, konkurrieren (SCHÄFER und FORTH, 1984; MURTHY et al., 1979). Ein mögliches Eisen-Defizit im Fetus wird stattdessen durch die Cd-bedingte Blockierung des plazentaren Eisen-Übergangs verursacht (WEBSTER, 1978; CHOUDHURY et al., 1978).

Kupfer-Mangel führt bei Ratten zu schweren toxischen Erscheinungen durch Cd (BUNN und MATRONE, 1966), jedoch kann auch hier durch zusätzliche Kupfer-Gaben die Cd-Retention bedeutend vermindert werden (BREMNER und CAMPBELL, 1978).

Andererseits gilt die negative Cd-Wirkung auf Transportvorgänge über die Plazenta ebenfalls für Kupfer, was sich besonders in geringeren Geburtsgewichten und Zunahmen niederschlägt (BREMNER und CAMPBELL, 1978; CHOUDHURY et al., 1978).

Kupfer-Mangel, der vor allem durch reduzierte Plasma-Ceruloplasmin-Aktivität charakterisiert ist, kann bei Ratten bereits nach subtoxischen Cd-Dosen (CAMPBELL und MILLS, 1974; MURTHY et al., 1979) und sekundär bei Rindern und Schafen in Cd-belasteten Gegenden auftreten (ANKE et al., 1978). Die Ursache hierfür dürfte in einer verringerten intestinalen Absorption von Kupfer zu suchen sein, das durch Cd von seinen Bindungsstellen an den Sulfhydrylgruppen des Metallothioneins verdrängt wird (EVANS et al., 1970; DAVIES und CAMPBELL, 1977).

Zink-Mangel verursacht bei Wachteln und Hühnerküken einen gewaltigen Anstieg der Cd-Akkumulation in Leber und Niere (JACOBS et al., 1978; BUNDSCHERER et al., 1985). Auch für dieses Metall trifft zu, daß toxische Erscheinungen durch Cd, sowie gesteigerte Cd-Akkumulation in Leber und Niere, durch höhere Zink-Konzentrationen im Futter, gleichzeitige Zink-Injektionen, oder eine Zink-Vorbehandlung abgewehrt werden können (GUNN et al., 1961; WEBB, 1972; JACOBS et al., 1977); den Grund dafür sehen BREMNER und

DAVIS (1975) in einer beschleunigten Induktion von Metallothionein.

Zur Hemmung Cd-bedingter zytotoxischer Effekte in Zellkulturen setzt FISCHER (1983) Mangan- bzw. Zink-Chlorid ein und verringert dadurch die zelluläre Lactat-Produktion und LDH-Freisetzung. Während Mangan hauptsächlich die Cd-Aufnahme in die Zelle verhindert, wirkt Zink vor allem über die Beeinflussung intrazellulärer Mechanismen; es konkurriert mit Cd um zinkhaltige Enzyme und veranlaßt eine raschere Metallothionein-Induktion.

Wie im Fall von Kupfer und Eisen wird übrigens auch die plazentare Passage von Zink durch Cd gehemmt (PISCATOR, 1976; CHOUDHURY et al., 1978).

Calcium-Mangel hat einen überaus starken Effekt hinsichtlich der Retention von Cd zur Folge und führt bei Ratten, Hühnern und Ferkeln zum Teil nach bereits relativ kurzfristiger Unterversorgung zu besonders ausgeprägter Akkumulation in Leber und Niere (LARSSON und PISCATOR, 1971; WASHKO und COUSINS, 1976; KOO et al., 1978; SCHENKEL et al., 1982; WINKLER et al., 1984). Demgegenüber vermindert Calcium im Überschuß die Cd-Retention vergleichsweise nur sehr geringfügig (KELLO et al., 1979; WINKLER et al., 1984).

In Gemeinschaft mit Calcium kommt ferner dem Phosphorgehalt im Futter Bedeutung zu, da bei weitem Calcium-Phosphor-Verhältnis prinzipiell niedrigere Cd-Werte in der Niere beobachtet werden (WINKLER et al., 1984).

Schließlich übt der Zusatz von Vitamin D₃ in Calcium-Mangel-Diäten eine verstärkende, in Normal-Diäten dagegen eine abschwächende Wirkung im Hinblick auf die Akkumulation von Cd in der Niere aus (WINKLER et al., 1984). COUSINS und FELDMAN (1973) und TORAASON und FOULKES (1984) können stattdessen keinerlei Wirkung von Vitamin D₃ auf Cd-Aufnahme in die Mucosa, Cd-Transport in der Darmwand, oder Cd-Retention im Gewebe beobachten.

Letztere vertreten die These, daß jene Calcium-Cd-Interaktion weniger auf der Ebene eines Vitamin D_3 -abhängigen Transports, als vielmehr in Form einer unspezifischen Blockade aktiver intestinaler Transportprozesse durch Cd abläuft.

Für WASHKO und COUSINS (1977) hingegen ist das zentrale Element dieser Calcium-Cd-Wechselwirkung jenes Calcium-bindende Protein (CaBP) (TAYLOR und WASSERMAN, 1967), dessen Bindungsaffinität für Cd fast so hoch ist wie für Calcium (INGERSOLL und WASSERMAN, 1971). Nach DE LUCA und SCHNOES (1976) wird dieses CaBP bei Calcium-Mangel in gesteigertem Maß über die Parathormon-vermittelte Stimulierung der $1,25\text{ (OH)}_2$ -Vitamin D_3 -Produktion neu synthetisiert.

Abschließend kann auch in bezug auf den Calcium-Haushalt ein negativer Effekt durch Cd festgestellt werden. Bei chronischer oraler Cd-Aufnahme entwickelt sich nämlich mit der Zeit eine negative Calcium-Bilanz (KOBAYASHI, 1974), die möglicherweise auf eine Schädigung der Darm-Mucosa und ihres aktiven Calcium-Transport-Systems zurückgeht (SUGAWARA und SUGAWARA, 1974).

Daneben wäre auch eine Interferenz von Cd mit der Produktion von $1,25\text{ (OH)}_2$ -Vitamin D_3 in den Nierentubuli durch Inaktivierung der mitochondrialen 1α -Hydroxylase denkbar (FELDMAN und COUSINS, 1973; FAURAN-CLAVEL et al., 1980).

Die bisher schwersten Fälle eines durch Cd zumindest mitverschuldeten Calcium-Mangels stellen die Osteomalazie/Osteoporose-Veränderungen der Itai-Itai-Krankheit in Japan dar (FRIBERG et al., 1974; TSUCHIJA, 1978).

Chemische Bindungsform von Cd

Um die Bioverfügbarkeit von Cd im Einzelfall richtig beurteilen zu können, muß man grundsätzlich seine jeweilige Bindungsform kennen; selbst innerhalb verschiedener or-

ganischer bzw. anorganischer Cd-Verbindungen fallen nämlich teilweise extrem voneinander abweichende Verhaltensweisen des Schwermetalls im Organismus auf.

So existieren beispielsweise unterschiedliche Halbwertszeiten der pulmonalen Resorption für CdSO_4 (30 Minuten), CdS und Cd-Halogenide (90 Tage) und CdO (360 Tage) (UMWELTBUNDESAMT, 1977). Ähnliches gilt bei oraler Aufnahme verschiedener anorganischer Cd-Verbindungen.

Bei Küken besitzt demnach CdCl_2 größere Toxizität als CdSO_4 , was schnellere Wachstumsdepression und höhere Mortalität beweisen (BRAY et al., 1979). Für das am wenigsten lösliche und deshalb am schlechtesten verfügbare CdS ermitteln NEZEL et al. (1981) im Vergleich zu Cd-Acetat und Cystein-Cd etwa 20- bis 100mal niedrigere Cd-Gehalte in Organen und Geweben von Legehennen.

Stellt man das anorganische CdCl_2 dem organischen Cd-Metalllothionein gegenüber, zeigen sich ebenfalls deutliche Unterschiede. Zwar sind intestinale Absorption und Ganzkörperretention beider Cd-Verbindungen identisch, doch akkumuliert Cd-Metalllothionein bevorzugt in der Niere, CdCl_2 dagegen in der Leber (JOHNSON und FOULKES, 1980; CHERIAN et al., 1978; CHERIAN, 1983; NORDBERG, 1978); Cd-Metalllothionein wirkt deshalb fünf- bis achtmal nephrotoxischer als gleiche Cd-Mengen in Form von CdCl_2 (NORDBERG, 1978; WEBB und ETIENNE, 1977).

Vergleiche von anorganischem CdCl_2 mit Cd-Verbindungen aus Muschel-, Austern- oder Hummer-Extrakten sowie einer Schweineleber/-niere-Mixtur weisen auffallende Ähnlichkeit in ihren Ergebnissen mit den oben zitierten Experimenten auf. Dies legt den Schluß nahe, daß es sich bei all diesen organischen Cd-Verbindungen ebenfalls um Metalllothioneine bzw. Metalllothionein-ähnliche Komplexe handelt. Als einziger Unterschied zu den oben aufgeführten Untersuchungen ist der Umstand zu nennen, daß CdCl_2 hier eindeutig stärker als organisch gebundenes Cd absorbiert

wird (SAKAMOTO, 1976; UTHE und CHOU, 1979; SIEWICKI et al., 1983; SULLIVAN et al., 1984).

In Grünalgen bzw. in Klärschlamm organisch gebundenes Cd führt, verglichen mit CdCl_2 bzw. CdSO_4 , in ähnlicher Weise zu niedrigeren Absorptions- und Akkumulationsraten bei Ratten bzw. Maispflanzen (NENTWIG, 1979; STREET et al., 1977).

Hinsichtlich der Cd-Bindungsform in Getreide, Öl- und Hülsenfrüchten existieren, wie in Kapitel 2.2.1 ausgeführt, lediglich Spekulationen; daneben gibt es kaum vergleichende Untersuchungen, in denen die Wirkung von Cd im Getreide beschrieben wäre.

Die einzigen Ergebnisse solcher Experimente stammen von SAKAMOTO (1976) und ISHIZAKI (1972), wonach CdCl_2 und Cd aus Reiskörnern dieselbe Bioverfügbarkeit besitzen, sowie von WAGNER et al. (1984) und BUNDSCHERER (1984). Diese ermitteln allerdings bei Mäusen und Hühnerküken eine deutlich höhere Retention von CdCl_2 im Vergleich zu Cd, das in natürlicher Bindungsform im Weizenkorn vorliegt.

2.3.4 Einfluß von Phytat

Phytinsäure stellt chemisch gesehen ein myo-Inositol-1,2,3,4,5,6-Hexakis-Dihydrogenphosphat dar; nach wie vor ist die axiale oder äquatoriale Stellung ihrer Phosphatgruppen umstritten, und auch die räumliche Konfiguration ihres Cyclohexan- bzw. Inositolringes ist vermutlich trotz vorherrschender Sesselform variabel (MAGA, 1982).

Erstmals von PFEFFER (1872) als gemischtes Ca^{++} - Mg^{++} -Salz beschrieben, ist sie vorwiegend in Getreidekörnern und Ölsamen, kaum dagegen in Grünpflanzen enthalten (MØLLGAARD, 1946); ihr Anteil kann in Getreide und Sojaschrot bis zu 1,5 %, in Sesammehl sogar über 5 % betragen (DE BOLAND et al., 1975).

Während bei Sojabohnen und Mais fast 90 % des Phytats in den Keimen lokalisiert sind, findet man beim Reiskorn ca. 80 % des Phytats im Pericarp und bei Gerste, Hafer und Weizen über 85 % in der Aleuronschicht (O'DELL et al., 1972 a). Die Tendenz der Phytinsäure, sich mit Mengen- und Spurenelementen zu vergesellschaften, bestätigen MORRIS und ELLIS (1980 a), indem sie mittels Gel-filtrations-Chromatographie die Assoziation von Zink mit Phytat in Weizenkleie nachweisen.

Nachdem fast keine Untersuchungen über den Einfluß von Phytat auf Cd in vitro bzw. in vivo existieren, sei im folgenden die Wechselwirkung zwischen Phytat und Zink (Zn) beschrieben. Eine solche analogisierende Betrachtungsweise erscheint aus mehreren Gründen gerechtfertigt.

Zum einen besitzen Zn und Cd infolge ihrer Stellung im Periodensystem ähnliche chemische Eigenschaften, beide Ionen sind zueinander isoelektrisch. Zum anderen zeigen beide Elemente auch ähnliche biologische Verhaltensmuster. Dabei fällt ihre annähernd gleiche Organverteilung auf (COTZIAS et al., 1961 a), sowie ihre Konkurrenz um Zn-haltige Enzyme (FISCHER, 1983) und um Bindungsstellen an den Sulfhydrylgruppen des Metallothioneins (JACOBS et al., 1978).

Zahlreiche Autoren berichten über eine generell inverse Beziehung zwischen dem Phytat-Gehalt der Nahrung und der damit verbundenen Bioverfügbarkeit von Zink. Die Begründung hierfür liefern MADDAIAH et al. (1964) und VOHRA et al. (1965) durch ihre Feststellung, daß verschiedene Elemente bei einem pH-Wert um den Neutralpunkt unterschiedliche Affinität zur Phytinsäure besitzen; demnach lautet die ionotrope Rangfolge: $\text{Zn}^{++} > \text{Cu}^{++} / \text{Cu}^{++} > \text{Zn}^{++} > \text{Ni}^{++} > \text{Co}^{++} > \text{Mn}^{++} > \text{Mg}^{++} > \text{Fe}^{++} > \text{Ca}^{++}$.

OBERLEAS et al. (1966) vermuten diesbezüglich, daß Zn-Phytat im Magen dissoziiert vorliegt, der Komplex im

Dünndarm dagegen nur minimal löslich ist. Diesen Schluß lassen auch Ergebnisse von DAVIES und OLPIN (1979) zu, wonach bei einem pH von 6,5 mehr als 85 % des Zn einer Minerallösung in eine unlösliche Verbindung mit Na-Phytat überführt werden.

Zn-Mangel-Symptome werden zum ersten Mal von O'DELL und SAVAGE (1957; 1960) bei Hühnerküken beobachtet, denen anstelle einer phytatarmen Casein-Diät Sojaprotein verabreicht wird. Als Erklärung nehmen sie eine durch Phytat reduzierte Verfügbarkeit von Zn an, denn Zn-Zusätze zur Sojaprotein-Ration verhindern diesen negativen Effekt.

OBERLEAS et al. (1960; 1962) kommen zu einem analogen Befund für das Schwein, da bei Verfütterung von Sojасhrot im Gegensatz zu Casein Parakeratose auftritt. Sie beweisen gleichzeitig, daß der Zusatz von Phytinsäure zur Casein-Ration dieselben Zn-Mangel-Erscheinungen hervorruft.

Auch für die Ratte und den Menschen gibt es inzwischen Untersuchungsergebnisse, in denen die Entstehung eines Zn-Defizits ursächlich auf den hohen Phytat-Gehalt in Proteinen pflanzlichen Ursprungs zurückgeführt werden kann (O'DELL et al., 1972 b; DAVIES und OLPIN, 1979; LO et al., 1981; OBERLEAS, 1984; SANDSTRÖM et al., 1984; REINHOLD, 1971; REINHOLD et al. 1973). Die Malabsorption von Zn beruht dabei auf einer phytatbedingten Hemmung sowohl der Zn-Aufnahme in die Darmmucosa, als auch des Zn-Transports in das Gefäßsystem (SMITH et al., 1978).

In diesem Zusammenhang stellt sich bei Ratte, Schwein und Hühnerküken die Zn-Verfügbarkeit als Funktion der Phytat-Konzentration dar; Zn-Absorption, Wachstumsrate, Gewichtszunahme und Haar- und Plasma-Zn-Werte verhalten sich demnach umgekehrt proportional zu steigenden Na-Phytat- oder Phytinsäure-Dosen (OBERLEAS et al., 1962; O'DELL et al., 1964; DAVIES und OLPIN, 1979; LO et al., 1981).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird heute von den meisten Autoren das molare Phytat-Zn-Verhältnis der Nahrung als idealer Indikator für das Maß der Bioverfügbarkeit von Zn im Organismus angesehen. Dieser Quotient aus Phytat/Zn darf nach LO et al. (1981) und MORRIS und ELLIS (1980 b) ohne Beeinträchtigung der Zn-Absorption bei Ratten höchstens 12,5 betragen, nach DAVIS und OLPIN (1979) ist ab Werten über 10 mit erniedrigten Plasma-Zn-Gehalten, und über 15 mit einer reduzierten Wachstumsrate zu rechnen.

Auch KUMAR und KAPOOR (1983) führen entsprechende Zn-Mangel-Symptome auf erhöhte molare Phytat-Zn-Verhältnisse zurück, und SCHEUERMANN (1984) macht ein sich verengendes molares Phytat-Zn-Verhältnis im Futter für verbesserte Zn-Bioverfügbarkeit sowie ansteigende Phytat-Hydrolyse im Dünndarm verantwortlich. Dies entspricht einer Beobachtung von DAVIES und FLETT (1978), nach der Zn-Mangel hemmend auf die Aktivität der intestinalen Phytase und der alkalischen Phosphatase wirkt.

Auf der anderen Seite leiden Menschen, die streng vegetarisch leben und deren Nahrung teilweise extrem hohe molare Phytat-Zink-Verhältnisse beinhaltet, in keiner Weise an Zink-Mangel; nach Ansicht von GRAF und EATON (1984) hängt dies möglicherweise mit der Bildung löslicher und damit resorptionsfähiger Zn_1 -Phytate zusammen.

Hinsichtlich der endogenen Zn-Sekretion nach Verabreichung von Na-Phytat an Ratten existieren zwei einander widersprechende Befunde. Auf der einen Seite glauben HOUSE et al. (1978; 1982), daß infolge der verringerten Zn-Absorption homöostatische Mechanismen die endogene Zn-Sekretion vermindern. Auf der anderen Seite finden SAVAGE et al. (1964), DAVIES und NIGHTINGALE (1975) und FLANAGAN (1984) eine Verschärfung des Zinkmangels durch Bindung des unverändert sezernierten Zn an Phytinsäure im Darm, wodurch eine Zn-Reabsorption verhindert wird.

Den entscheidenden Faktor für eine Präzipitation von Metall-Phytat-Komplexen stellt indessen der synergistische Effekt mehrerer Kationen dar; erst Calcium (Ca) liefert nämlich genügend Kationen, um eine Co-Präzipitation mit Zn zu ermöglichen und so unlösliche Ca-Zn-Phytat-Komplexe zu bilden.

Durch ein weites Zn-Ca-Verhältnis wird also die Inkorporation von Zn ins Phytat gefördert und ein verstärkter Zn-Mangel beim Tier erzielt (BYRD und MATRONE, 1965; OBERLEAS et al., 1966). Zusätzlich verschlechterte Wachstumsraten und Gewichtszunahmen bei Ca-Zusatz in Zn-Mangeldiäten von Hühnerküken, Ratten und Schweinen sind das Ergebnis (O'DELL et al., 1964; LIKUSKI und FORBES, 1965; OBERLEAS et al., 1962; FORBES et al., 1984). Darüber hinaus wird auch die intestinale Phytat-Hydrolyse durch Erhöhung des Ca-Gehalts in phytathaltigen Rationen reduziert (NELSON und KIRBY, 1979; NAHAPETIAN und YOUNG, 1980; BALLAM et al., 1984; WISE, 1983).

Im Fall eines engen Zn-Ca-Verhältnisses hingegen erhalten BYRD und MATRONE (1965) genau entgegengesetzte Resultate, wenn Ca um Bindungsstellen am Phytat-Molekül konkurriert und so die Menge an fest gebundenem Zn herabsetzt. Auch GRAF und EATON (1984) weisen diese Umkehrung des Ca-Effekts durch in vitro-Versuche nach, begründen die erhöhte Zn-Löslichkeit infolge vermehrter Zn-Freisetzung aus Phytat durch Ca allerdings mit niedrigen Phytat-Konzentrationen.

Neben jener additiven Wirkung von Ca vermag auch der erhöhte Rohfaser-Gehalt einer phytatreichen aber proteinarmen Diät die Zn-Retention maximal zu vermindern (McKENZIE und DAVIES, 1982).

Unklar bleibt gegenwärtig noch, ob natürlich in der Nahrung vorkommende Phytinsäure den Zn-Metabolismus im selben Ausmaß beeinflusst wie künstlich zugesetztes Na-Phytat

(HOUSE et al., 1982). Zwar halten OBERLEAS und HARLAND (1977) natives, proteingebundenes Phytat für resistenter gegenüber einer enzymatischen gastrointestinalen Hydrolyse, doch zeigen einige andere Untersuchungen an Ratten und Schweinen, daß bei Casein- oder Ei-Albumin-Diät mit Na-Phytat-Ergänzung gleiche Resultate wie bei Getreide oder Sojaprotein ermittelt werden (DAVIES und OLPIN, 1979; KUMAR und KAPOOR, 1983).

Abschließend sei nochmals darauf hingewiesen, daß die in diesem Abschnitt beschriebenen Phytat-Interaktionen mit Zn möglicherweise auch analog für Cd zutreffen. Es muß jedoch dabei beachtet werden, daß für Cd im Gegensatz zum essentiellen Zn keine homöostatischen Mechanismen nachweisbar sind (COTZIAS et al., 1961 b), was unter Umständen veränderte Reaktionsweisen bedingen könnte.

Die einzigen bislang erschienenen Veröffentlichungen, die sich mit einem Einfluß von Phytat auf Cd beschäftigen, bestätigen allerdings im wesentlichen die Ausführungen dieses Kapitels.

So stellen WISE und GILBERT (1981) in vitro fest, daß Cd bis pH 4 in Lösung bleibt, ab pH 5 bis 8 jedoch zu 95 bis 98 % Komplex-gebunden vorliegt; die Bindung von Cd an Phytat findet also erst im Dünndarm statt. Dies wird jedoch bei geringen Cd-Konzentrationen nur durch die Gegenwart von Ca ermöglicht, was den Verdacht auf einen Ca-Cd-Phytat-Komplex erhärtet. Allerdings nimmt auch hier ab einem bestimmten Ca-Überschuß die Menge an gebundenem Cd kontinuierlich ab infolge kompetitiver Verdrängung aus dem Komplex (WISE und GILBERT, 1982).

Nach ROSE und QUARTERMAN (1984) bewirkt der Zusatz von Na-Phytat zu phytatarmem Rattenfutter eine Verringerung der Nieren-Cd-Gehalte, wobei die gleichzeitige Gabe von Ca im Überschuß zu einer weiteren Erniedrigung führt.

Bezüglich der intestinalen Absorption von ^{109}Cd bei Ratten in Abhängigkeit vom Phytat-Gehalt des Futters erhalten JACKL et al. (1985) bei phytatarmem Futter im Gegensatz zur normalen Diät einen sehr starken Anstieg der ^{109}Cd -Konzentration im Darmgewebe sowie eine deutliche Erhöhung der ^{109}Cd -Gehalte von Leber und Niere, falls CdCl_2 eingesetzt wird.

Nachdem zahlreiche Veröffentlichungen über einen Einfluß von Phytat in der Nahrung auf die Verfügbarkeit von Zink im menschlichen wie im tierischen Organismus berichten, sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob infolge seiner chemischen Verwandtschaft mit Zink auch ähnliche Wechselbeziehungen zwischen Cadmium und Phytat beim Huhn bestehen.

Zu diesem Zweck sollten zwei verschiedene Grunddiäten mit unterschiedlichem Phytat-Gehalt verfüttert und hinsichtlich ihres Calcium-Gehaltes, sowie der Menge an zugesetztem Na-Phytat und der Art der verabreichten Cd-Verbindung variiert werden. Dabei war die Höhe des Cd-Zusatzes so zu wählen, daß sie möglichen natürlich vorkommenden Konzentrationen in etwa entsprach.

Die anschließende Organanalyse sollte Auskunft über die Bedeutung der genannten Faktoren auf die Rückstandsbildung von Cd in der Niere geben. Außerdem waren zusätzlich noch die Parameter Gesundheitszustand, Mortalität, Gewichtszunahme, Futterverzehr, Futterverwertung und pathologische Veränderungen der Darmschleimhaut zu berücksichtigen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4 MATERIAL UND METHODEN

In insgesamt drei Fütterungsversuchen mit männlichen Mastkühen kamen nach jeweils einwöchiger Vorperiode verschiedene Diäten für die Dauer von 22 (Versuch I), 36 (Versuch II) und 28 Tagen (Versuch III) zum Einsatz.

Jedesmal wurden grundsätzlich zwei verschiedene Futtertypen miteinander verglichen, wobei gleichzeitig unterschiedliche Calcium-Gehalte (Versuch I und III) bzw. unterschiedliche Cd-Bindungsformen (Versuch I und II) getestet wurden.

Während sämtliche Rationen eines Versuchs in ihrem Cd-Gehalt unverändert eingestellt waren, variierte ihr Phytat-Gehalt deutlich aufgrund des teilweise unterschiedlich hohen Na-Phytat-Zusatzes sowie der voneinander abweichenden Futter-Grundlagen.

Neben der Bestimmung der Parameter Gesundheitszustand, Mortalität, Gewichtszunahme, Futterverzehr, Futterverwertung und pathologische Veränderungen der Darmschleimhaut wurden die Phytat- und Cd-Gehalte im Futter überprüft sowie die Cd-Konzentrationen in den Nieren analysiert.

4.1 Tiermaterial und Tierhaltung

Da sich schnellwüchsige Broiler infolge ihrer hohen Futter- und damit auch Cd-Aufnahme als Modelltiere besonders gut eignen, wurden ausschließlich männliche Mastkühen ("Lohmann B 975") verwendet.

Vom ersten Tag an in Drahtkäfigen aufgestellt stand ihnen Futter in einem Trog und Wasser per Nippeltränken ad libi-

tum zur Verfügung; je vier dieser Einzelkäfige waren übereinander, je vier bis fünf nebeneinander angeordnet.

Die Beleuchtung des Raumes erfolgte künstlich über 24 Stunden, seine Beheizung mittels Heißluftgebläse und Thermostat, das die Temperatur während der ersten Lebenswoche konstant auf 34°C - 30°C hielt und danach wöchentlich um 2°C reduziert wurde.

4.2 Versuchsdurchführung

Der eigentlichen Versuchsperiode ging immer eine allgemeine Vorperiode von einer Woche voraus, in der pro Versuch 200 Küken auf 10 Käfige verteilt mit Cd-freiem Alleinfutter aufgezogen und am fünften Tag mit Flügelmarken gekennzeichnet wurden.

Zum Versuchsbeginn am achten Tag wurde jedes Tier einzeln gewogen und nach dem Aussortieren der schwersten und leichtesten einer der so ermittelten vier Gewichtsklassen zugeordnet; anschließend belegte man die Käfige mit je einem Küken pro Gewichtskategorie, so daß ein relativ einheitliches mittleres Kükengewicht pro Käfig mit nur geringer Streuung gewährleistet war.

In allen drei Versuchen betrug die Besatzdichte der Käfige vier Tiere; außerdem achtete man bei der Verteilung der Käfige darauf, daß die aufgrund ihrer Lokalisation im Raum bedingten Unterschiede in bezug auf Helligkeit und Wärme innerhalb einer jeden Futterration weitestgehend ausgeglichen waren.

Im ersten Versuch wurden 10 verschiedene Rationen mit je 4 Käfigen, also insgesamt 160 Tiere in 40 Käfigen eingesetzt; die Versuchsperiode betrug 22 Tage.

Im zweiten Versuch entfielen auf 7 der 8 verschiedenen Rationen je 5 Käfige, auf eine Ration lediglich zwei

Käfige, so daß also insgesamt 148 Tiere auf 37 Käfige kamen; die Versuchsperiode dauerte 36 Tage.

Im dritten Versuch wurden 12 verschiedene Rationen auf je 3 Käfige, also insgesamt 144 Tiere auf 36 Käfige verteilt; die Versuchsperiode erstreckte sich über 28 Tage.

4.3 Fütterung

Für die Dauer der siebentägigen Vorperiode bekamen die Küken ein Cd-freies Alleinfutter auf Mais-Soja-Basis verabreicht (Tabelle 1), das wie alle übrigen Versuchsrationen Vitamine und Spurenelemente als einheitliche Vormischung enthielt (Tabelle 5).

Im Verlauf des anschließenden eigentlichen Testzeitraums aller drei Versuche wurden zwei verschiedene Futtertypen angeboten und bei gleichen Cd-Gehalten aber teilweise unterschiedlichen Cd-Bindungsformen in ihren prozentualen Phytat- und zum Teil auch Calcium-Anteilen variiert (Tabellen 2, 4, 6). Es handelte sich dabei zum einen um Mais-Soja-Diäten (Tabelle 1), und zum anderen um halbsynthetische Futtermischungen in Anlehnung an BRÜGGEMANN und ZUCKER (1960) (Tabelle 3).

Die als Futterzusatz vorgesehenen Cd-Mengen waren aufgrund der vorher durchgeführten Analysen von Cd-Chlorid, Cd_3 - und Cd_6 -Phytat mittels flammenloser Atomabsorptionsspektrometrie exakt zu berechnen (Tabelle 6). Dagegen konnte man sich bei der Einstellung des Futters auf einen bestimmten Phytat-Gehalt lediglich an selbst gebildeten Mittelwerten für den Phytin-P-Gehalt einzelner Futtermittel orientieren (Tabelle 9), die auf den Angaben folgender Autoren beruhen: ANONYM (1970), KELLNER und BECKER (1961), KIRCHGEßNER (1980), KLING und WÖHLBIER (1983), MØLLGAARD (1946), O'DELL et al. (1972 a), O'DELL (1979), RANHOTRA et al. (1974), SCHORMÜLLER (1967).

Die Tatsache, daß in den Rationen (3), (6), (9) und (12) des dritten Versuchs außerordentlich hohe Na-Phytat-Konzentrationen eingesetzt wurden, erklärt die aus Gründen der Vergleichbarkeit der einzelnen Rationen untereinander einheitlich extremen Futter-Na-Gehalte in Versuch III.

Im ersten Versuch wurden bei zwei verschiedenen Calcium-Konzentrationen jeweils eine halbsynthetische und vier Mais-Soja-Rationen miteinander verglichen; Cd war in drei Formen entweder als anorganisches Cd-Chlorid oder als organisches Cd_3 - bzw. Cd_6 -Phytat beigemischt, und ebenso existierten bezüglich des Phytat-Gehalts im Futter drei Kategorien infolge des Na-Phytat-Zusatzes zu einer der Mais-Soja-Rationen (Tabelle 12).

Im zweiten Versuch wurde lediglich zwischen vier Mais-Soja- und vier halbsynthetischen Rationen unterschieden; auch diesmal waren drei Cd-Bindungsformen sowie drei Phytat-Konzentrationen infolge des Na-Phytat-Zusatzes zu einer der halbsynthetischen Rationen enthalten (Tabelle 17).

Im dritten Versuch wurden nochmals zwei verschiedene Calcium-Gehalte in jeweils drei Mais-Soja- und drei halbsynthetischen Rationen eingesetzt; Cd wurde ausschließlich als Cd-Chlorid dazugegeben, während unterschiedlich hohe Zusätze von Na-Phytat zu insgesamt sechs verschiedenen Phytat-Konzentrationen führten (Tabelle 22).

Wie in Tabelle 6 näher erläutert, wurden folgende Stoffe als Futterzusätze verwendet:

Na-Phytat: als Phytic Acid from corn, Sodium Salt, der Fa. Sigma chem. comp., St. Louis, Art.-Nr. P-5756.

Cd-Chlorid: als $\text{CdCl}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (reinst) der Fa. Merck, Art.-Nr. 2011.

Cd-Phytat: als Cd_3 - und Cd_6 -Phytat, die in Anlehnung an

die Zn_3 - und Zn_6 -Phytat-Herstellung nach MORRIS und ELLIS (1980 b) selbst synthetisiert wurden. Dazu benötigte man Na-Phytat und $CdSO_4$, die, in Acetatpuffer bzw. Essigsäure gelöst, zur Ausfällung des Cd-Phytats langsam mit Äthanol versetzt und dann zentrifugiert wurden. Der so erhaltene weiße Niederschlag mußte vor der Cd-Analyse dreimal mit Äthanol und danach noch einmal mit Aceton gewaschen sowie anschließend mehrere Stunden lyophilisiert werden.

4.4 Untersuchungskriterien und Analysenmethoden

4.4.1 Gesundheitszustand und Mortalität

Eventuelle Gesundheitsschäden oder Todesfälle wurden bei der täglichen Stall-Überprüfung notiert.

4.4.2 Gewichtszunahme, Futterverzehr und Futterverwertung

Am ersten und letzten Tag der Versuchsperiode sowie zusätzlich etwa zur Halbzeit wurde jedes Tier einzeln gewogen. Die Futtertröge wurden per Hand gefüllt, wobei die Futtermengen immer exakt für jeden Käfig gesondert abzuwiegen und etwaige Futterverluste durch die Küken zu berücksichtigen waren.

4.4.3 Untersuchung auf Darmläsionen

15 Tiere aus dem ersten und 26 Tiere aus dem zweiten Versuch wurden in der Fachabteilung für Geflügel des Tiergesundheitsdienstes Bayern e.V. in 8011 Grub geschlachtet und sezziert. Neben einer pathologisch-anatomischen Befunderhebung wurden auch histologische Untersuchungen durchgeführt.

4.4.4 Phytat-Bestimmung im Futter

Entsprechend der Methode von BAGHERI (1983) erfolgte nach der Extraktion der Phytinsäure mit 3 %iger T.C.A. (CCl_3COOH) deren Präzipitation bei 95°C durch die Zugabe von 0,4 %iger salzsaurer FeCl_3 -Lösung und 4 %iger salzsaurer Na_2SO_4 -Lösung. Im Anschluß an die etwa zweistündige Inkubation des Präzipitats in 0,5 m HCl bei Raumtemperatur wurde 15 Minuten bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert, mittels aschefreiem Filterpapier filtriert und wiederholt mit 0,5 m HCl und 4 %iger salzsaurer Na_2SO_4 -Lösung gewaschen, um sämtliche anorganischen P-Bestandteile zu beseitigen.

In einem Porzellantiegel wurde nun der Papierfilter 24 Stunden bei 530°C geglüht, bis man die P-Bestimmung nach Boehringer durchführen konnte, indem man der Asche 0,6 m T.C.A. beifügte, zentrifugierte und Vanadat und Molybdat zusetzte. Die photometrische Messung des Phytin-P geschah daraufhin bei 366 nm gegen den T.C.A.-Blindwert; diesbezügliche Ergebnisse sind in den Tabellen 8 und 9 aufgelistet.

4.4.5 Cd-Bestimmung im Futter

Während des Versuchszeitraumes wurden in Form von mindestens 10 Stichproben aus verschiedenen Stellen des Futtersacks einer jeden Ration ungefähr 200 g Futter gezogen und in einem Plastikbeutel gesammelt. Aus dieser Gesamtstichprobe wurden nach kräftiger Durchmischung mit einem Spatel ca. 5 g entnommen und in einen Glaskolben eingewogen.

Durch die Zugabe von 25 ml konzentrierter Salpetersäure (HNO_3 min. 65 % Suprapur^R der Fa. Merck, Art.-Nr. 441) war die Futterprobe 24 Stunden später nahezu völlig zersetzt; nun füllte man die Suspension mit aqua dest. in einem Meßkolben genau auf 100 ml auf und pipettierte daraus nach kräftigem Schütteln ein Aliquot von 1 ml, welches

3 Minuten bei 2500 Umdrehungen zentrifugiert wurde. Zur Analyse der darin enthaltenen Cd-Konzentration wurden anschließend aus dem flüssigen Überstand zwei Endverdünnungen hergestellt; die pro Versuch für beide Futtertypen jeweils zusammengefaßten Meßwerte sind aus Tabelle 7 ersichtlich.

4.4.6 Cd-Bestimmung in der Niere

Sofort nach der Tötung der Tiere erfolgte die Entnahme des rechten kaudalen Nierenlappens; jede Probe wurde gleich darauf einzeln in Lebensmittel-Gefrierbeutel aus Kunststoff verpackt, entsprechend beschriftet und bis zur Analyse bei -20°C aufbewahrt.

Die Ermittlung des Cd-Gehalts in den Nieren geschah durch flammenlose Atomabsorptionsspektrometrie mit Deuteriumuntergrundkompensation (Perkin-Elmer Atom Absorption Spectrophotometer AAS 2380) in der Abteilung für Nuklearbiologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH in 8042 München-Neuherberg.

Dabei wurde das ursprüngliche Arbeitsschema der Proben-Vorbereitung zur Organanalyse von Versuch I durch ein neues Verfahren abgelöst. Während man nämlich bisher mit einem sauberen Skalpell ein ca. 50 bis 150 mg schweres Stück aus der vorher oberflächlich präparierten Niere herauschnitt und anschließend einwog, wurde nun in Versuch II und III der gesamte Nierenlappen in noch geforenem Zustand enthäutet und, nachdem er aufgetaut war, mittels eines Potter-Elvehjem-Homogenisators mit Teflon-Pistill homogenisiert. Das so erhaltene Homogenisat konnte man anschließend in eigens gekennzeichnete Eppendorf-Plastik-Cups tropfen lassen und darin bis zur Analyse wieder einfrieren. Vor der Proben-Einwaage mußte das Homogenisat aufgetaut und mit einem Plastikstäbchen gründlich umgerührt und durchmischt werden, bevor man schließlich zwei

Tropfen davon, also zwischen 80 und 120 mg, exakt abgewogen in ein Quarzglas zur weiteren Behandlung gab.

Zwar ist diese Methode etwas aufwendiger, doch dafür wird erstens das Kontaminationsrisiko auf ein Minimum reduziert und zweitens eine allzu große Streuung bei der Mehrfach-Analyse eines einzigen Organs ausgeschlossen, wie aus Tabelle 10 ersichtlich ist.

Für die folgende vierstündige nasse Veraschung des Organmaterials unter Druck bei 150°C wurden jeder Probe 0,3 ml konzentrierte Salpetersäure (HNO_3 min. 65 % Suprapur^R der Fa. Merck, Art.-Nr. 441) zugesetzt, jedes der sechs Quarzgläschen einer Charge in eine Teflonhülse überführt, und diese mit einem Stöpsel und der Spannhebelvorrichtung des Druckaufschlußgerätes (Fa. Wälischmiller, Markdorf) fest verschlossen. Erst nach einer Stunde Abkühlung durfte geöffnet werden, um die entstandenen Stickoxyde 15 Minuten bei 100°C zu verdampfen.

Die Veraschungslösung wurde daraufhin mit 0,01 n Salzsäure (hergestellt aus HCl min. 30 % Suprapur^R der Fa. Merck, Art.-Nr. 318) exakt auf 1 ml aufgefüllt und danach auf zwei verschiedene Endverdünnungen gebracht; diese richteten sich nach der voraussichtlichen Größenordnung der Cd-Konzentration der Probe und wurden jeweils dreimal hintereinander gemessen.

Pro Analyse wurden dazu automatisch 20 μl der verdünnten Untersuchungslösung in die zylindrische Graphitküvette des AAS pipettiert und dort 30 Sekunden bei 130°C getrocknet, 20 Sekunden bei 300°C thermisch zersetzt und zum Schluß 5 Sekunden bei 2000°C atomisiert. Die so entstandene Wolke aus Cd-Atomen absorbierte entsprechend der Zahl ihrer elementspezifischen Atome unterschiedlich stark das Licht einer Hohlkathodenlampe mit der Cd-typischen Wellenlänge von 228,8 nm.

Die Transformierung der jeweils gemessenen Absorption in ng Cd pro ml Analysenlösung erfolgte bereits im Gerät, den

entsprechenden Cd-Gehalt der Niere in ng Cd pro g Organ-
gewebe konnte man anschließend aus der Menge der Proben-
einwaage unter Berücksichtigung des Säureblindwertes und
der eingesetzten Verdünnung berechnen.

Bemerkenswert war in diesem Zusammenhang die hohe Präzi-
sion der Atomabsorptionsspektrometrie, wodurch selbst
minimale Cd-Konzentrationen bis etwa 10 ppb noch nachge-
wiesen werden konnten.

Täglich wurde vor den Cd-Analysen eine Eichkurve aus drei
Eichlösungen ermittelt, die 1, 3 und 6 ppm Cd enthielten
und aus der Cd-Standardlösung Titrisol^R der Fa. Merck,
Art.-Nr. 9960, hergestellt waren. Eine aus den Meßwerten
mehrerer Tage ermittelte Eichkurve zeigt Abbildung 1.

Außerdem wurden zur eigenen Kontrolle pro Charge ein Säure-
blindwert und darüberhinaus laufend NBS-Standards mitver-
ascht und mitgemessen; dieses "Standard Reference Material
1577, bovine liver, National Bureau of Standards, Washing-
ton" enthält laut Zertifikat 270 ± 40 ppb Cd. Eigene Er-
gebnisse verschiedener NBS-Standard-Bestimmungen sind in
Tabelle 11 dargestellt.

4.5 Statistik

Aus den Einzelergebnissen der untersuchten Parameter wurde
für jede Versuchsgruppe der arithmetische Mittelwert ge-
bildet und mit $\bar{x}$ benannt.

Der Variationskoeffizient wurde in den Tabellen als prozen-
tuale Standardabweichung mit $\pm$ s% bezeichnet, während die
Streuung der Nieren-Cd-Werte in den Abbildungen 2, 3, 4
mittels Standardabweichung dargestellt wurde.

Die statistische Auswertung der Nieren-Cd-Analysen erfolgte
mit Hilfe des U-Testes von WILCOXON, MANN und WHITNEY
(SACHS, 1974).

Tabelle 1: Zusammensetzung der Mais-Soja-Basalrationen

0,7 % P
1,0 bzw. 1,5 % Ca
0,15 bzw. 0,36 % Na
26 % Rohprotein

Komponenten	% der Gesamtration
Sojaschrot, fein	47,8
Sojaöl	3,0
DL-Methionin	0,4
Sojafeinmehl	0,3
Vitaminvormischung *)	0,3
Spurenelementvormischung *)	0,1
Mineralstoffmischung **)	variabel
Maisschrot, fein	ad 100,0

*) Zusammensetzung siehe Tabelle 5

***) Zusammensetzung siehe Tabelle 2

Tabelle 2: Mineralstoff-Ergänzungen der Mais-Soja-Basalrationen

(Angaben in % der Gesamtration)

Calcium:

bei 1,0 % Ca in der Ration:

Versuch I, II, III und
Vorperiode:

CaCO_3	1,26
$\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$	1,40

bei 1,5 % Ca in der Ration:

Versuch I und III:

CaCO_3	2,50
$\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$	1,50

Natrium und Chlorid:

bei 0,15 % Na in der Ration:

Versuch I, II und Vorperiode:

NaCl	0,38
------	------

Versuch I, (1) und (6):

Na-Phytat	0,50
KCl	0,48

bei 0,36 % Na in der Ration:

Versuch III, (1) und (7):

NaCl	0,91
------	------

Versuch III, (2) und (8):

Na-Phytat	1,00
KCl	0,81
NaCl	0,28

Versuch III, (3) und (9):

Na-Phytat	1,42
KCl	1,16

Tabelle 3: Zusammensetzung der halbsynthetischen Basalrationen

0,7 % P
1,0 bzw. 1,5 % Ca
0,3 bzw. 0,36 % Na
32 % Rohprotein

Komponenten	% der Gesamtration
isoliertes Sojaprotein	34,8
Sojaöl	10,0
DL-Methionin	0,5
Glycin	1,0
Cellulose	2,0
Sojafleinmehl	0,3
Vitaminvormischung *)	0,3
Spurenelementvormischung *)	0,1
Mineralstoffmischung **)	variabel
Maisstärke	ad 100,0

*) Zusammensetzung siehe Tabelle 5

**) Zusammensetzung siehe Tabelle 4,
zuzüglich:

MgSO₄ x 7H₂O: Versuch I, II und III: 0,40
K₂HPO₄: Versuch I, II und III: 0,91
Versuch III, (5)(6)(11)(12): 1,58

Tabelle 4: Mineralstoff-Ergänzungen der halbsyn-
thetischen Basalrationen

(Angaben in % der Gesamtration)

Calcium:

bei 1,0 % Ca in der Ration:

Versuch I, II und III:	CaCO ₃	1,44
	CaHPO ₄ x 2H ₂ O	1,24

bei 1,5 % Ca in der Ration:

Versuch I und III:	CaCO ₃	2,69
	CaHPO ₄ x 2H ₂ O	1,24

Natrium und Chlorid:

bei 0,3 % Na in der Ration:

Versuch I und II:	NaCl	0,54
	NaH ₂ PO ₄ x 2H ₂ O	0,60
	KCl	0,29

Versuch II, (5):

Na-Phytat	0,50
NaCl	0,16
NaH ₂ PO ₄ x 2H ₂ O	0,60
KCl	0,77

bei 0,36 % Na in der Ration:

Versuch III, (4) und (10):	NaCl	0,68
	NaH ₂ PO ₄ x 2H ₂ O	0,60
	KCl	0,29

Versuch III, (5) und (11):

Na-Phytat	1,00
NaCl	0,28
KCl	0,81

Versuch III, (6) und (12):

Na-Phytat	1,42
KCl	1,16

Tabelle 5:

Zusammensetzung der Vitaminvormischung

(auf Sojafleinmehl-Basis)

(Angaben in mg, bezogen auf 3 g pro kg der Gesamtration)

Retinol	4,50
Cholecalciferol (1320 IE Vit. D ₃)	0,03
α-DL-Tocopherolacetat	36,00
Menadion	1,20
Thiamin	5,40
Riboflavin	7,20
Pyridoxin	3,00
Cobalamin	0,03
Biotin	0,09
Folsäure	0,18
Ca-Pantothenat	18,00
Nicotinsäure	54,00
Cholin	450,00
Ascorbinsäure	90,00

Zusammensetzung der Spurenelementvormischung

(auf Maisstärke-Basis)

(Angaben in mg, bezogen auf 1 g pro kg der Gesamtration)

Fe (aus Eisenfumarat)	100,00
Zn (aus Zinkacetat x 2H ₂ O)	80,00
Mn (aus Mangansulfat x H ₂ O)	80,00
Mg (aus Magnesiumoxid)	70,00
Cu (aus Kupferacetat x H ₂ O)	12,00
F (aus Natriumfluorid)	5,00
J (aus Kaliumjodid)	2,50
Co (aus Cobaltsulfat x 7H ₂ O)	1,00
Se (aus Natriumselenit x 5H ₂ O)	0,50

Tabelle 6: Cd- und Phytat-Zusätze des Versuchsfutters

Versuch	I	II	III
erwarteter Cd-Gehalt im Futter (ppm)	1,0	3,0	3,0
analysierter Cd-Gehalt (%)			
im $\text{CdCl}_2 \times \text{H}_2\text{O}$	49,5	49,5	49,5
Cd_3 -Phytat	26,6	23,7	
Cd_6 -Phytat	38,6	38,4	
zugesezte Cd-Menge (mg/kg)			
als $\text{CdCl}_2 \times \text{H}_2\text{O}$	2,02	6,06	6,06
Cd_3 -Phytat	3,76	4,22	
Cd_6 -Phytat	2,59	2,60	
erwarteter Na-Phytat- Gehalt im Futter (%)	0,5	0,5	1,0 / 1,42
errechneter Phytin-P- Gehalt im Na-Phytat (%)	20,0	20,0	17,0
zugesezte Phytin-P- Menge (%)	0,1	0,1	0,17 / 0,24

Tabelle 7: Mittlere Cd-Gehalte des Versuchsfutters

x^* = erwarteter Cd-Gehalt des Futters

n = Anzahl der durchgeführten Bestimmungen

Futternstyp	x^* (ppb)	n	Cd/Futter	
			$\bar{x}$ (ppb)	$\pm$ s%
Versuch I:	1000			
Mais-Soja		23	1017,3	10,9
halbsyn- thetisch		3	968,2	35,4
Versuch II:	3000			
Mais-Soja		9	2780,7	30,4
halbsyn- thetisch		8	2205,8	11,0
Versuch III:	3000			
Mais-Soja		18	2832,8	13,1
halbsyn- thetisch		15	2794,5	17,0

Tabelle 8: Mittlere Phytin-P-Gehalte des Versuchsfutters

$\bar{x}^*$ = mittlerer Phytin-P-Gehalt des Futters, errechnet auf der Basis der $\bar{x}^*$ -Werte aus Tabelle 9

n = Anzahl der durchgeführten Bestimmungen

Futternstyp	$\bar{x}^*$ (%)	n	Phytin-P/Futter $\bar{x}$ (%)	$\pm$ s%
Versuch I:				
Mais-Soja	0,32	12	0,35	67,5
"	0,42	4	0,43	65,5
halbsyn- thetisch	0,12	4	0,14	58,0
Versuch II:				
Mais-Soja	0,32	8	0,36	12,9
halbsyn- thetisch	0,12	6	0,16	18,9
"	0,22	2	0,26	10,9
Versuch III:				
Mais-Soja	0,32	4	0,34	65,7
"	0,49	4	0,47	52,9
"	0,56	4	0,54	50,0
halbsyn- thetisch	0,12	4	0,15	30,3
"	0,29	4	0,31	52,2
"	0,36	4	0,37	51,6

Tabelle 9:

Mittlere Phytin-P-Gehalte der einzelnen Futtermittel $\bar{x}^*$ = mittlerer Phytin-P-Gehalt des Futtermittels, errechnet auf

der Basis verschiedener Quellen

 n^* = Anzahl der zugrundeliegenden Literaturstellen n = Anzahl der durchgeführten Bestimmungen

Futtermittel	n^*	$\bar{x}^*$ (%)	$\pm s\%$	n	Phytin-P/Futtermittel $\bar{x}$ (%)	$\pm s\%$
Maisschrot, fein	7	0,24	9,2	4	0,24	26,3
Sojaschrot, fein	6	0,46	7,7	4	0,45	37,1
isoliertes Sojaprotein	3	0,35	22,0	4	0,36	37,6
Na-Phytat	1	17,0	—	4	17,8	16,2

Tabelle 10:

Streuung der Cd-Werte verschiedener Proben einer Niere

Versuch II:

Probe	ppb Cd
1	1070,2
2	1088,7
3	1115,8
4	1088,5
5	1127,5
6	1139,7
7	1068,9
8	1096,6
9	1102,1
10	1087,9
$\bar{x}$	= 1098,6
$\pm s\%$	= 2,1

Versuch III:

Probe	ppb Cd
1	674,7
2	660,1
3	691,9
4	684,5
5	679,8
6	677,7
$\bar{x}$	= 678,1
$\pm s\%$	= 1,6

Probe	ppb Cd
1	4131,3
2	4137,0
3	4026,3
4	4069,0
5	4116,7
6	3810,7
$\bar{x}$	= 4048,5
$\pm s\%$	= 3,1

Tabelle 11:

Streuung der Cd-Werte verschiedener NBS-Standard-Proben

Versuch I:

Probe	ppb Cd	Probe	ppb Cd
1	278,9	6	240,1
2	249,4	7	243,1
3	257,8	8	246,1
4	278,3	9	235,8
5	245,2	10	263,9

$$\bar{x} = 253,9$$

$$\pm s\% = 6,1$$

$$\text{Abweichung von der NBS-Norm (270} \pm 40) = 6,0 \%$$

Streuung der Cd-Werte einer NBS-Standard-Probe

Versuch I:

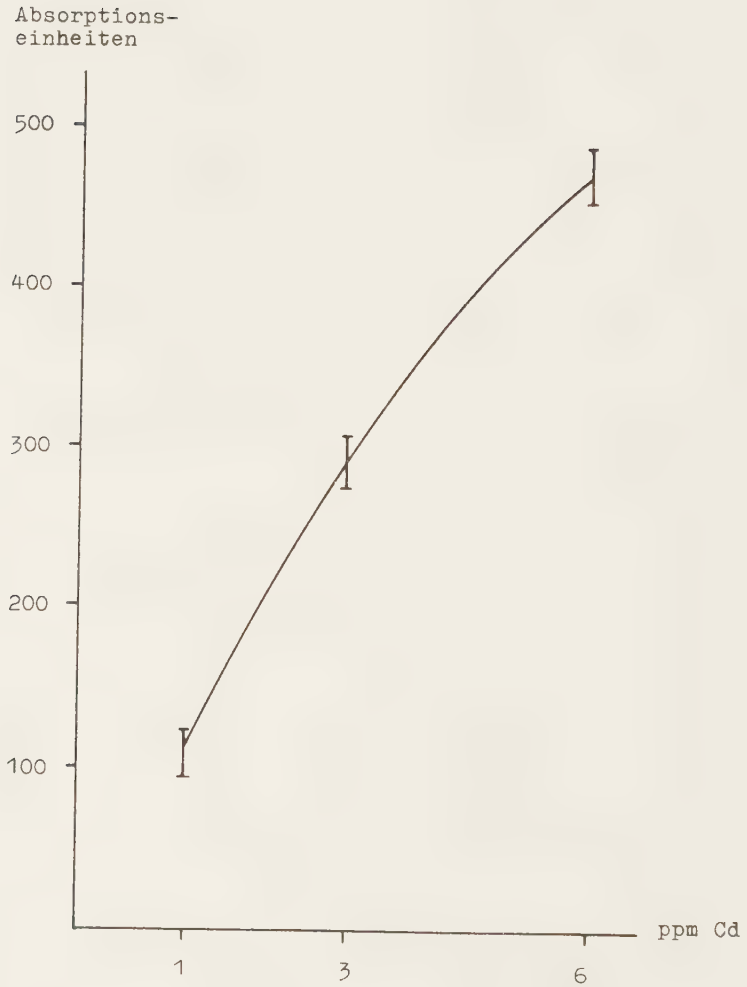
Messung	ppb Cd	Messung	ppb Cd
1	267,0	8	244,3
2	257,6	9	293,4
3	248,1	10	255,1
4	260,9	11	263,4
5	259,0	12	275,6
6	278,9	13	261,9
7	249,4	14	279,9

$$\bar{x} = 263,9$$

$$\pm s\% = 5,3$$

$$\text{Abweichung von der NBS-Norm (270} \pm 40) = 2,3 \%$$

Abb. 1: Mittlere, aus den Meßwerten mehrerer Tage
ermittelte Eichkurve



5 VERSUCHSBESCHREIBUNG UND ERGEBNISSE

5.1 Versuch I

In diesem zweigeteilten Versuch sollten drei Fütterungsfaktoren im Hinblick auf Leistung und Gesundheit der Küken einerseits und die Rückstandsbildung von Cd in der Niere anderseits untersucht werden.

So waren erstens drei verschiedene Cd-Bindungsformen bei jeweils zwei verschiedenen Futter-Calcium-Konzentrationen zu testen, und zweitens sollte - wiederum bei je zwei Calcium-Konzentrationen - der Einfluß verschiedener Phytat-Gehalte des Futters infolge des Zusatzes von Na-Phytat bzw. der Verwendung von zwei unterschiedlichen Futtertypen festgestellt werden.

Tabelle 12 erläutert den Versuchsaufbau.

VERSUCHSERGEBNISSE

Gesundheitszustand und Mortalität

Im Verlauf der 22 Versuchstage waren weder Todesfälle, noch gravierende Gesundheitsschäden zu beobachten; lediglich zwei Küken aus Ration (1) und (5) hatten sich bis zum Versuchsende zu sogen. Kümmerern entwickelt und wurden deshalb bei den folgenden Untersuchungen nicht mitberücksichtigt.

Gewichtsentwicklung und Futterbedarf

Für jede Ration gesondert beinhaltet Tabelle 13 alle Ergebnisse der Kriterien Gewichtszunahme, Futterverbrauch und Futterverwertung, Tabelle 14 enthält zusätzlich die Variationskoeffizienten für Endgewicht und Futterverbrauch.

Offensichtlich werden die halbsynthetischen Diäten weitaus besser verwertet als jene auf Mais-Soja-Basis, da bei etwa

gleichen Zunahmen der Futterverbrauch der Küken von Ration (5) und (10) deutlich niedriger liegt.

Eine Steigerung des Futter-Calcium-Gehalts führt in der halbsynthetischen Ration (10) sowie der Mais-Soja-Ration (6) mit 0,5 %iger Na-Phytat-Ergänzung zu leicht erhöhten, in allen übrigen Mais-Soja-Rationen hingegen zu etwas geringeren Gewichtszunahmen.

Auffallend in diesem Zusammenhang sind die im Vergleich zu sämtlichen Rationen niedrigsten Endgewichte und Zunahmen der Küken von Ration (1) mit 1,0 % Calcium und 0,5 % Na-Phytat.

Cd- und Phytat-Gehalte im Futter

In allen Versuchs-Rationen stimmen die analysierten Futter-Cd- und -Phytat-Gehalte mit den aufgrund der Cd- und Phytat-Zusätze errechneten Werten überein; allerdings weisen die meisten Cd- und Phytat-Analysenergebnisse eine erhebliche Streubreite auf (Tabellen 7 und 8).

Pathologisch-anatomische Untersuchungen

Je drei Küken der Rationen (1) bis (5) wurden speziell auf Darmläsionen untersucht, wobei sieben Tiere aus allen fünf Rationen pathologische Veränderungen in Form von Petechien im Enddarm oder bis zu stecknadelkopfgroßen Blutungen im gesamten Darmtrakt zeigten. Die veränderten Darmabschnitte zeigten bei näherer histologischer Untersuchung das Bild herdförmiger Blutungen, die im Bereich des darmassoziierten lymphatischen Gewebes besonders ausgeprägt waren; zusätzlich wurden in der Herzmuskulatur von drei Tieren herdförmige granulozytäre Infiltrate nachgewiesen. Differentialdiagnostisch konnten bakterielle und Kokzidien als parasitäre Ursachen ausgeschlossen werden.

Cd-Rückstände in den Nieren

Wie aus den Tabellen 15 und 16 hervorgeht, lagern die mit den halbsynthetischen Diäten (5) und (10) gefütterten Tiere im Vergleich zu allen Mais-Soja-Rationsgruppen wesentlich mehr Cd in die Nieren ein; die Ergebnisse von Ration (10) weisen dabei allerdings eine außerordentlich hohe Streuung auf.

Im Gegensatz zu diesen hochsignifikanten Unterschieden können jene Differenzen in der Nieren-Cd-Retention, die auf verschiedenen Futter-Calcium-Gehalten beruhen, nur als schwach signifikant bezeichnet werden; mit höheren Calcium-Werten im Futter nimmt nämlich die Cd-Konzentration in der Niere regelmäßig geringfügig ab.

Dagegen findet man praktisch kaum Veränderungen des Nieren-Cd-Gehalts in Abhängigkeit von der Cd-Bindungsform im Futter einerseits und dem 0,5 %igen Na-Phytat-Zusatz zu den Mais-Soja-Rationen (1) und (6) anderseits.

Tabelle 12:

Versuch I

Angaben zum Versuchsaufbau

Einteilung der 10 Versuchsrationen, 1 ppm Cd im Futter
Rations-Nr. in ()

Futtertyp	% Phytin-P im Futter	Futterzusätze	% Ca im Futter	
			1,0	1,5
Mais- Soja	0,42	CdCl ₂ + 0,5 % Na-Phytat	(1)	(6)
	0,32	CdCl ₂	(2)	(7)
	0,32	Cd ₃ -Phytat	(3)	(8)
	0,32	Cd ₆ -Phytat	(4)	(9)
halbsyn- thetisch	0,12	CdCl ₂	(5)	(10)

Tabelle 13: Versuch I

Mittlere Gewichtsentwicklung und Verzehrtrate pro Küken

n = 15 - 16 Tiere pro Ration

Versuchsdauer = 22 Tage

Rations-Nr. in ()

a) Zunahme (g)

b) Futterverbrauch (g)

c) Futterverwertung (g Zunahme/g Futterverbrauch)

Futter- typ	Futter- zusätze	% Ca	$\bar{x}_a$	$\bar{x}_b$	$\bar{x}_c$
Mais- Soja	CdCl ₂ + 0,5 % Na ₂ -Phytat	1,0	699	1215	0,58
		1,5	722	1225	0,59
	CdCl ₂	1,0	752	1248	0,60
		1,5	726	1239	0,59
	Cd ₃ -Phytat	1,0	749	1251	0,60
		1,5	723	1246	0,58
	Cd ₆ -Phytat	1,0	734	1254	0,58
		1,5	725	1213	0,60
		1,0	731	945	0,77
		1,5	764	1004	0,76
	halbsyn- thetisch	1,0	731	945	0,77
		1,5	764	1004	0,76

Tabelle 14: Versuch I

Mittlere Endgewichte und Verzehrsmengen pro Küken

n = Anzahl der Tiere pro Ration

$\bar{x}$ = Mittelwert für gleiche Futtertypen und -Ca-Gehalte

Ration	n	Endgewicht		Futtermittelverbrauch	
		$\bar{x}$ (g)	$\pm$ s%	$\bar{x}$ (g)	$\pm$ s%
(1)	15	830	10,0	1215	3,8
(2)	16	882	10,2	1248	4,1
(3)	16	879	8,1	1251	2,2
(4)	16	864	8,1	1254	4,1
		$\bar{x} = 864$	9,1	$\bar{x} = 1242$	3,6
(6)	16	850	7,4	1225	5,4
(7)	16	856	7,7	1239	6,2
(8)	16	853	5,7	1246	2,7
(9)	16	854	10,2	1213	8,2
		$\bar{x} = 853$	7,8	$\bar{x} = 1231$	5,6
(5)	15	860	7,2	945	3,5
(10)	16	893	5,4	1054	2,7

Tabelle 15: Versuch I

Mittlere Cd-Konzentration der Niere pro Küken

n = 12 Nieren pro Ration

Versuchsdauer = 22 Tage

Rations-Nr. in ()

Futter- typ	Futter- zusätze	% Ca	Cd/Niere	
			$\bar{x}$ (ppb)	$\pm$ s%
Mais- Soja	CdCl ₂ + 0,5 % Na-Phytat	1,0	104,4	22,9
		1,5	95,7	33,8
	CdCl ₂	1,0	101,2	17,8
		1,5	86,6	21,1
	Cd ₃ -Phytat	1,0	122,3	24,9
		1,5	91,0	18,0
	Cd ₆ -Phytat	1,0	116,1	19,5
		1,5	89,1	21,2
		1,0	416,2	30,3
		1,5	398,9	46,9
halbsyn- thetisch	CdCl ₂			

Tabelle 16: Versuch I

Relative Cd-Konzentration der Niere und U-Test
(SACHS, 1974)

SU = Signifikanzunterschied zwischen zwei Rationen: $p \leq$

n = 12

Rations-Nr. in ()

Vergleich der Futtertypen (halbsynthetisch / Mais-Soja)

$\bar{x}$ (%)	(5) 100	(5) 100	(5) 100	(5) 100
	(1) 25,1	(2) 24,3	(3) 29,4	(4) 27,9
SU	0,001	0,001	0,001	0,001

$\bar{x}$ (%)	(10) 100	(10) 100	(10) 100	(10) 100
	(6) 24,0	(7) 21,7	(8) 22,8	(9) 22,3
SU	0,001	0,001	0,001	0,001

Vergleich der Futter-Calcium-Gehalte (1,0 % / 1,5 %)

$\bar{x}$ (%)	(5) 100	(1) 100	(2) 100
	(10) 95,8	(6) 91,7	(7) 85,6
SU	—	0,1	0,05

$\bar{x}$ (%)	(3) 100	(4) 100
	(8) 74,4	(9) 76,7
SU	0,01	0,01

Vergleich der Cd-Bindungsformen ($\text{CdCl}_2/\text{Cd}_3\text{-}/\text{Cd}_6\text{-Phytat}$)
(Mais-Soja, 1,0 % Ca)

$\bar{x}$ (%)	(2) 100	(2) 100
	(3) 120,8	(4) 114,7
SU	0,1	0,05

5.2 Versuch II

In diesem Versuch sollte erneut der Einfluß verschiedener Cd-Bindungsformen auf die Rückstandsbildung von Cd in der Niere untersucht werden - diesmal bei einheitlichem Futter-Calcium-Gehalt aber zwei verschiedenen Futtertypen. Außerdem variierte man wiederum den Phytat-Gehalt innerhalb eines Futtertyps durch Zusatz von Na-Phytat - diesmal in der halbsynthetischen Diät. Neben dem Grad der Cd-Akkumulation in den Nieren sollten auch hier Leistung und Gesundheit der Küken miterfaßt werden.

Tabelle 17 bietet eine Übersicht des Versuchsaufbaus.

VERSUCHSERGEBNISSE

Gesundheitszustand und Mortalität

Im Verlauf der 36 Versuchstage kam es zu vier natürlichen Todesfällen, was eine Mortalitätsrate von 2,7 % bedeutet. Dies darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß sich gerade im letzten Versuchsquartal der allgemeine Gesundheitszustand von 23 % aller Versuchstiere ziemlich verschlechterte; insgesamt 34 Küken waren nämlich bis dahin an mittelgradigen bis schwersten, irreparablen Gliedmaßen-Schäden erkrankt. Aus diesem Grund mußten in der letzten Versuchswoche 10 Küken aus sämtlichen Versuchsgruppen mit Ausnahme der Ration (5) euthanasiert werden, was einer Eliminationsrate von 6,8 % entspricht. Schließlich fielen noch weitere 6 Tiere aus, die als Kümmerer nicht ins Endergebnis des Versuchs eingingen.

Gewichtsentwicklung und Futterbedarf

In den Tabellen 18 und 19 sind alle Ergebnisse der entsprechenden Parameter zusammengefaßt.

Wiederum schneiden sämtliche halbsynthetischen Rationsgruppen - allen voran Ration (5) mit 0,5 %igem Na-Phytat-

Zusatz - bezüglich der Futterverwertung deutlich besser ab als die Mais-Soja-Gruppen; im Hinblick auf die Gewichtszunahme liegen sie diesmal allerdings unter den Mais-Soja-Werten.

Sonst lassen sich, abgesehen von den herausragenden Zunahmen der Küken aus Ration (3) und (7), keine nennenswerten Unterschiede feststellen.

Cd- und Phytat-Gehalte im Futter

Trotz teilweise beträchtlicher Abweichungen einzelner Ergebnisse vom Mittelwert entsprechen die durchschnittlichen Cd- und Phytat-Analysenwerte den rechnerisch ermittelten Cd- und Phytat-Gehalten des Futters; lediglich die Ergebnisse der Cd-Bestimmung in den halbsynthetischen Diäten betragen etwa 25 % weniger als erwartet (Tabellen 7 und 8).

Pathologisch-anatomische Untersuchungen

Bei je drei Tieren der Rationen (2), (3), (4) und (6), (7), (8), sowie acht Tieren der Ration (1) wurde erst ein makroskopischer, pathologisch-anatomischer Befund am gesamten Darmtrakt erhoben, dem anschließend eine genauere histologische Prüfung folgte. In 20 Fällen konnten dabei unterschiedlich starke Rötungen, Petechien oder bis zu stecknadelkopfgroße Blutungen beobachtet werden, die sich im histologischen Bild als kapilläre Hyperämie bzw. flächenhafte oder herdförmige Blutungen darstellen. Nur drei Präparate enthielten auch Granulozyten, die auf ältere entzündliche Prozesse hindeuten; im übrigen war keine futterspezifische Verteilung der Blutungen erkennbar und ein Kokzidien-Befall als mögliche Ursache auszuschließen. Nebenbefundlich wurden bei neun Küken lymphozytäre Infiltrate im Nervus remak als Zeichen einer Marek-Virusinfektion nachgewiesen und zweimal Skelettdeformationen im Sinne einer Perosis diagnostiziert.

Cd-Rückstände in den Nieren

Aus den Tabellen 20 und 21 ist ersichtlich, daß auch bei höher dosierten Cd-Zusätzen und längerer Fütterungsdauer wie im ersten Versuch die Art des Futtertyps, diesmal aber außerdem auch die Form der Cd-Verbindung eine Rolle spielt.

So findet man bei Tieren der halbsynthetischen Rationen wiederum signifikant höhere Cd-Konzentrationen in der Niere als bei solchen mit Mais-Soja-Fütterung.

Allerdings verringert sich der Unterschied von CdCl_2 nach Cd_3 - und Cd_6 -Phytat hin, da die Cd-Retention bei Zusatz von Cd-Phytat anstelle von CdCl_2 im Fall der Mais-Soja Diäten leicht ansteigt, des halbsynthetischen Futters jedoch geringfügig abnimmt.

Darüberhinaus bewirken 0,5 % Na-Phytat, die diesmal der halbsynthetischen Ration (5) zugesetzt wurden, die mit Abstand höchste Cd-Akkumulation in den Nieren. Dieser Befund kann aber nicht als völlig gesichert gelten, da diese Versuchsgruppe im Vergleich zu allen übrigen aus weniger Tieren bestand.

Tabelle 17: Versuch II Angaben zum Versuchsaufbau

Einteilung der 8
Versuchsrationen,
3 ppm Cd im Futter
Rations-Nr. in ()

Futkertyp	% Phytin-P im Futter	Futterzusätze	
Mais- Soja	0,32	—	(1)
	0,32	CdCl ₂	(2)
	0,32	Cd ₃ -Phytat	(3)
	0,32	Cd ₆ -Phytat	(4)
halbsyn- thetisch	0,22	CdCl ₂ + 0,5 % Na ₂ -Phytat	(5)
	0,12	CdCl ₂	(6)
	0,12	Cd ₃ -Phytat	(7)
	0,12	Cd ₆ -Phytat	(8)

Tabelle 18: Versuch II

Mittlere Gewichtsentwicklung und Verzehrtrate pro Küken

n = 8 - 18 Tiere pro Ration

Versuchsdauer = 36 Tage

Rations-Nr. in ()

a) Zunahme (g)

b) Futterverbrauch (g)

c) Futterverwertung (g Zunahme/g Futterverbrauch)

Futter- typ	Futter- zusätze	% Ca	$\bar{x}_a$	$\bar{x}_b$	$\bar{x}_c$
Mais- Soja	—	1,0	1560	3078	0,51
	CdCl ₂	1,0	1510	3054	0,49
	Cd ₃ -Phytat	1,0	1612	3351	0,48
	Cd ₆ -Phytat	1,0	1543	3153	0,49
	CdCl ₂ + 0,5 % Na-Phytat	1,0	1490	2269	0,66
halbsyn- thetisch	CdCl ₂	1,0	1466	2342	0,63
	Cd ₃ -Phytat	1,0	1540	2495	0,62
	Cd ₆ -Phytat	1,0	1428	2363	0,60

Tabelle 19: Versuch II

Mittlere Endgewichte und Verzehrsmengen pro Küken

n = Anzahl der Tiere pro Ration

$\bar{x}$ = Mittelwert für gleiche Futtertypen

Ration	n	Endgewicht		Futtermittelverbrauch	
		$\bar{x}$ (g)	$\pm$ s%	$\bar{x}$ (g)	$\pm$ s%
(1)	16	1710	10,2	3078	7,3
(2)	16	1659	10,2	3054	9,7
(3)	18	1762	6,9	3351	12,8
(4)	18	1694	9,0	3153	2,2
		$\bar{x} = 1706$	9,1	$\bar{x} = 3159$	8,0
(5)	8	1638	10,7	2269	5,2
(6)	17	1616	10,0	2342	4,1
(7)	17	1690	8,3	2495	4,5
(8)	18	1577	10,2	2363	5,2
		$\bar{x} = 1630$	9,8	$\bar{x} = 2367$	4,8

Tabelle 20: Versuch II

Mittlere Cd-Konzentration der Niere pro Küken

n = 10 Nieren pro Ration

Versuchsdauer = 36 Tage

Rations-Nr. in ()

Futter- typ	Futter- zusätze	% Ca	Cd/Niere	
			$\bar{x}$ (ppb)	$\pm$ s%
Mais- Soja	—	1,0	9,0	25,6
	CdCl_2	1,0	1104,4	20,1
	Cd_3 -Phytat	1,0	1254,8	26,7
	Cd_6 -Phytat	1,0	1427,3	8,4
halbsyn- thetisch	CdCl_2 + 0,5 % Na-Phytat	1,0	5227,2	31,2
	CdCl_2	1,0	4160,4	18,9
	Cd_3 -Phytat	1,0	3996,3	25,9
	Cd_6 -Phytat	1,0	3692,7	34,4

Tabelle 21: Versuch II

Relative Cd-Konzentration der Niere und U-Test
(SACHS, 1974)

SU = Signifikanzunterschied zwischen zwei Rationen: $p \leq$
n = 10, bzw. 8 in Ration (5)
Rations-Nr. in ()

Vergleich der Futtertypen (halbsynthetisch / Mais-Soja)

	(6) 100	(7) 100	(8) 100
$\bar{x}$ (%)	(2) 26,5	(3) 31,4	(4) 38,7
SU	0,001	0,001	0,001

Vergleich der Futter-Phytat-Gehalte (halbsynthetisch,
1,0 % Ca)

	(5) 100	(5) 100	(5) 100
$\bar{x}$ (%)	(6) 79,6	(7) 76,5	(8) 70,6
SU	0,1	0,1	0,05

Vergleich der Cd-Bindungsformen ($CdCl_2/Cd_3-/Cd_6$ -Phytat)
(Mais-Soja, 1,0 % Ca)

	(2) 100	(2) 100
$\bar{x}$ (%)	(3) 113,6	(4) 129,2
SU	—	0,001

5.3 Versuch III

In diesem Versuch sollte vor allem die Wirkung unterschiedlich hoher Na-Phytat-Zusätze auf die Cd-Retention in der Niere und die Leistung und Gesundheit der Küken getestet werden.

Zu diesem Zweck wurde nur mit einer anorganischen Cd-Verbindung, aber zwei verschiedenen Calcium-Konzentrationen im Futter gearbeitet und wie in den beiden vorangegangenen Versuchen je eine Mais-Soja-Futterbasis mit einer halbsynthetischen verglichen.

Tabelle 22 enthält ein Schema des Versuchsaufbaus.

VERSUCHSERGEBNISSE

Gesundheitszustand und Mortalität

Im Verlauf der 28 Versuchstage ereigneten sich 11 Todesfälle, so daß eine Mortalitätsrate von 7,6 % resultierte. In sämtlichen Fällen konnte die Todesursache nicht ermittelt werden, da die allgemein recht gute gesundheitliche Verfassung der übrigen Versuchstiere keine Hinweise ergab.

Gewichtsentwicklung und Futterbedarf

In Tabelle 23 und 24 sind sämtliche Werte der entsprechenden Parameter zusammenfassend dargestellt.

Auch in diesem Versuch erweist sich das halbsynthetische Futter im Vergleich zur Mais-Soja-Diät als eindeutig besser verwertbar.

Darüberhinaus fällt auf, daß sich mit Ausnahme der phytatreichen Mais-Soja-Rationen (8) und (9) höhere Futter-Calcium-Konzentrationen anscheinend förderlich auf die Gewichtszunahme auswirken.

Grundsätzlich scheint Na-Phytat, unabhängig vom Futtertyp oder Calcium-Gehalt des Futters, einen eher depressiven

Einfluß auf die Gewichtszunahme und Futterverwertung auszuüben; ausgenommen davon ist allerdings die Mais-Soja-Ration (3), in welcher aus bislang unerklärlichen Gründen der mit Abstand größte Futterverbrauch zu verzeichnen ist.

Cd- und Phytat-Gehalte im Futter

Sowohl in den Mais-Soja-, als auch in den halbsynthetischen Diäten werden die erwarteten Cd- und Phytat-Konzentrationen durch entsprechende Analysenergebnisse des Futters annähernd bestätigt (Tabellen 7 und 8).

Cd-Rückstände in den Nieren

Die in den Tabellen 25 und 26 zusammengestellten Analysenwerte zeigen erneut eine signifikant höhere Nieren-Cd-Retention bei allen halbsynthetischen Rationsgruppen im Vergleich zu denen mit Mais-Soja-Fütterung.

Desgleichen verringert ein erhöhter Futter-Calcium-Gehalt wie schon im ersten Versuch generell die Einlagerung von Cd in die Niere. Dies wird besonders bei den Tieren der phytatreichen Mais-Soja-Diäten (8) und (9) deutlich, die sich hochsignifikant von den Vergleichsrationen unterscheiden.

Ansteigende Na-Phytat-Zusätze führen dagegen zu unterschiedlichen Befunden. Während in den Mais-Soja-Diäten die Tiere der Rationen (2) und (3) (1,0 % Calcium) mit einer signifikanten Zunahme der Nieren-Cd-Gehalte reagieren, stellt man bei denen der Rationen (8) und (9) (1,5 % Calcium) eine geringere Cd-Akkumulation fest. Demgegenüber lassen die Resultate für die Küken der halbsynthetischen Rationen (5) und (6) (1,0 % Calcium) sowie (11) (1,5 % Calcium) praktisch keine Veränderungen gegenüber Ration (4) bzw. (10) ohne Na-Phytat-Zusatz erkennen; lediglich in Ration (12) (1,5 % Calcium) erfolgt mit 1,42 % Na-Phytat eine Steigerung der Cd-Retention.

Tabelle 22: Versuch III Angaben zum Versuchsaufbau
Einteilung der 12 Versuchsrationen, 3 ppm Cd im Futter
Rations-Nr. in ()

Futterttyp	% Phytin-P im Futter	Futterzusätze	% Ca im Futter	
			1,0	1,5
Mais- Soja	0,32	CdCl ₂	(1)	(7)
	0,49	CdCl ₂ + 1,0 % Na-Phytat	(2)	(8)
	0,56	CdCl ₂ + 1,42 % Na-Phytat	(3)	(9)
halbsyn- thetisch	0,12	CdCl ₂	(4)	(10)
	0,29	CdCl ₂ + 1,0 % Na-Phytat	(5)	(11)
	0,36	CdCl ₂ + 1,42 % Na-Phytat	(6)	(12)

Tabelle 23: Versuch III

Mittlere Gewichtsentwicklung und Verzehrtrate pro Küken

n = 9 - 12 Tiere pro Ration

Versuchsdauer = 28 Tage

Rations-Nr. in ()

a) Zunahme (g)

b) Futterverbrauch (g)

c) Futterverwertung (g Zunahme/g Futterverbrauch)

Futter- typ	Futter- zusätze	% Ca	$\bar{x}$ a)	$\bar{x}$ b)	$\bar{x}$ c)
	CdCl ₂	1,0	1154	2072	0,56
		1,5	1191	2161	0,55
Mais- Soja	CdCl ₂ +	1,0	1139	2090	0,55
	1,0 % Na-Phytat	1,5	1127	2100	0,54
	CdCl ₂ +	1,0	1222	2236	0,55
	1,42 % Na-Phytat	1,5	1121	2111	0,53
	CdCl ₂	1,0	1079	1670	0,65
		1,5	1116	1678	0,67
halbsyn- thetisch	CdCl ₂ +	1,0	889	1462	0,61
	1,0 % Na-Phytat	1,5	994	1588	0,63
	CdCl ₂ +	1,0	865	1470	0,59
	1,42 % Na-Phytat	1,5	900	1439	0,63

Tabelle 24: Versuch III

Mittlere Endgewichte und Verzehrsmengen pro Kuen

n = Anzahl der Tiere pro Ration

$\bar{x}$ = Mittelwert fur gleiche Futtertypen und -Ca-Gehalte

Ration	n	Endgewicht		Futtermittelverbrauch	
		$\bar{x}$ (g)	$\pm$ s%	$\bar{x}$ (g)	$\pm$ s%
(1)	11	1330	2,8	2072	4,9
(2)	12	1313	2,2	2090	0,6
(3)	11	<u>1398</u>	<u>2,8</u>	<u>2236</u>	<u>5,2</u>
		$\bar{\bar{x}} = 1347$	2,6	$\bar{\bar{x}} = 2133$	3,6
(4)	10	1258	3,8	1670	6,7
(5)	12	1064	9,3	1462	8,3
(6)	11	<u>1020</u>	<u>2,7</u>	<u>1470</u>	<u>1,1</u>
		$\bar{\bar{x}} = 1114$	5,3	$\bar{\bar{x}} = 1534$	5,4
(7)	10	1366	2,7	2161	7,0
(8)	11	1302	4,6	2100	4,3
(9)	11	<u>1293</u>	<u>4,9</u>	<u>2111</u>	<u>2,5</u>
		$\bar{\bar{x}} = 1320$	4,1	$\bar{\bar{x}} = 2124$	4,6
(10)	10	1294	2,7	1678	2,9
(11)	10	1171	1,1	1588	2,7
(12)	9	<u>1083</u>	<u>10,3</u>	<u>1439</u>	<u>6,2</u>
		$\bar{\bar{x}} = 1183$	4,7	$\bar{\bar{x}} = 1568$	3,9

Tabelle 25: Versuch III

Mittlere Cd-Konzentration der Niere pro Küken

n = 10 Nieren pro Ration

Versuchsdauer = 28 Tage

Rations-Nr. in ()

Futter- typ	Futter- zusätze	% Ca	Cd/Niere	
			$\bar{x}$ (ppb)	$\pm$ s%
Mais- Soja	CdCl ₂	1,0	907,2	17,8
		1,5	851,0	34,5
	CdCl ₂ + 1,0 % Na-Phytat	1,0	1119,9	13,9
		1,5	713,0	20,4
	CdCl ₂ + 1,42 % Na-Phytat	1,0	1404,9	23,2
		1,5	729,0	10,5
	CdCl ₂	1,0	3343,8	37,8
		1,5	2397,8	39,0
	CdCl ₂ + 1,0 % Na-Phytat	1,0	3328,4	39,8
		1,5	2216,2	39,1
halbsyn- thetisch	CdCl ₂ + 1,42 % Na-Phytat	1,0	3239,9	11,2
		1,5	2977,7	36,2

Tabelle 26: Versuch III

Relative Cd-Konzentration der Niere und U-Test
(SACHS, 1974)

SU = Signifikanzunterschied zwischen zwei Rationen: $p \leq$
n = 10

Rations-Nr. in ()

Vergleich der Futtertypen (halbsynthetisch / Mais-Soja)

	(4) 100	(5) 100	(6) 100
$\bar{x}$ (%)	(1) 27,1	(2) 33,6	(3) 43,4
SU	0,001	0,001	0,001

	(10) 100	(11) 100	(12) 100
$\bar{x}$ (%)	(7) 35,5	(8) 32,2	(9) 24,5
SU	0,001	0,001	0,001

Vergleich der Futter-Calcium-Gehalte (1,0 % / 1,5 %)

	(1) 100	(2) 100	(3) 100
$\bar{x}$ (%)	(7) 93,8	(8) 63,7	(9) 51,9
SU	—	0,001	0,001

	(4) 100	(5) 100	(6) 100
$\bar{x}$ (%)	(10) 71,7	(11) 66,6	(12) 91,9
SU	0,1	0,05	—

Vergleich der Futter-Phytat-Gehalte (Mais-Soja, 1,0 % Ca)

	(1) 100	(2) 100	(1) 100
$\bar{x}$ (%)	(2) 123,4	(3) 125,4	(3) 154,9
SU	0,005	0,025	0,001

In keinem der drei Versuche beeinflußt der Zusatz von 1 bzw. 3 ppm Cd zum Futter die Gesundheit der Tiere.

So können die speziell im zweiten Versuch häufig aufgetretenen Gliedmaßenschäden infolge der klinischen Symptome mit ziemlicher Sicherheit auf eine Perosis zurückgeführt werden, deren Entwicklung insbesondere durch die lange Versuchsdauer und die Schnellwüchsigkeit der Broilerküken begünstigt worden sein dürfte; entsprechende Hinweise ergeben sich auch aus dem Sektionsbefund einiger Tiere.

Die übereinstimmenden Befunde der pathologisch-anatomischen Untersuchung lassen darüberhinaus kein für Cd in irgendeiner Weise typisches Bild einer Schädigung des Darms erkennen. Wie aus dem TGD-Untersuchungsbericht vom 16.11.1984 (WESSLING, 1984) hervorgeht, werden unabhängig von der jeweiligen Diät nur bei etwa 11 % der sezierten Tiere entzündliche Prozesse als Grund für die beobachteten Darmblutungen genannt; bakterielle und Kokzidien als parasitäre Ursachen konnten in allen übrigen Fällen ausgeschlossen werden. Nachdem auch während des Versuchszeitraumes keine klinischen Auswirkungen möglicher Darmschäden zu bemerken waren, erscheint damit eine reflektorische Entstehungsweise am wahrscheinlichsten. Durch zahlreiche nachträgliche Darmproben Cd-frei ernährter Hühner wird diese Annahme zusätzlich bekräftigt, da prinzipiell nur bei Broilern, nie aber bei Legehennen analoge Blutungen im Anschluß an die Schlachtung auftraten.

Obwohl die jeweiligen Mittelwerte der Cd- und Phytat-Analysen des Futters grundsätzlich den Erwartungen entsprechen, differieren die Ergebnisse der einzelnen Bestimmungen bei gleichen Gehalten zum Teil erheblich. Vermutlich sind dafür einerseits technische Schwächen

in der Phytat-Analytik verantwortlich, die trotz mehrfacher Wiederholungsmessungen nicht näher bestimmt und ausgeschaltet werden konnten. Andererseits besteht möglicherweise ein Zusammenhang mit dem Ablauf des Mischvorgangs, wonach Cd unter Umständen ungleichmäßig innerhalb einer Futtercharge verteilt wurde.

Fehler in der Futter-Zusammenstellung scheiden aufgrund der für die verschiedenen Rationen erhaltenen Nieren-Cd-Werte als Ursache aus. Die für das Futter angenommenen Cd- und Phytat-Konzentrationen beruhen deshalb nicht auf den durchgeführten Analysen sondern den jeweiligen Einwaagen zur Futtermischung.

Im Rahmen der AAS-Meßgenauigkeit ist keine eindeutige Abhängigkeit der Nieren-Cd-Retention von der Cd-Bindungsform erkennbar. Es fällt allenfalls eine gewisse Tendenz auf, wonach bei Mais-Soja-Fütterung weniger Cd aus CdCl_2 als aus Cd_3 - bzw. Cd_6 -Phytat in der Niere abgelagert wird (Abbildungen 3 und 4).

Was den Einfluß unterschiedlich hoher Na-Phytat-Zusätze zum Futter betrifft, so zeichnet sich vor allem in einigen halbsynthetischen Rationen des dritten Versuchs eine eher depressive Wirkung auf die Gewichtszunahmen ab. Ein wesentlich klareres Bild ergeben die Befunde der Nieren-Cd-Analysen unter diesem Aspekt.

Danach wird in Mais-Soja-Diäten mit 1,0 % Calcium, deren Phytin-P-Gehalte 50 bzw. 75 % über den Normalwerten liegen, etwa 25 bzw. 50 % mehr Cd in den Nieren retiniert (Abbildung 2). Dieser kontinuierliche Anstieg der Nieren-Cd-Konzentrationen bei zunehmenden Na-Phytat-Zusätzen erweist sich als statistisch signifikant.

Auf der anderen Seite sind praktisch keine Veränderungen zu beobachten, wenn vergleichbare halbsynthetische Rationen zum Einsatz kommen oder der Phytin-P-Gehalt in Mais-Soja-Futter nur um 30 % erhöht wird.

Calcium im Überschuß führt in sämtlichen Versuchsgruppen zu einer meist schwach signifikant verringerten Cd-Retention in der Niere. Dieser Effekt, den ebenso KREHL et al. (1982) und WINKLER et al. (1984) an Schweinen und Hühnerküken registrieren, trifft in gleicher Weise für alle drei verabreichten Cd-Verbindungen zu (Abbildung 3).

Von besonderer Bedeutung scheint ein vermehrtes Calcium-Angebot in Kombination mit erhöhten Phytat-Konzentrationen bei Mais-Soja-Fütterung zu sein. In diesem Fall verhindert Calcium offensichtlich in noch stärkerem Maße die Absorption von Cd, denn bei 1,5 % Calcium in der Diät beträgt die Nieren-Cd-Retention lediglich 50 bis 60 % im Vergleich zu den entsprechenden Mais-Soja-Diäten mit 1,0 % Calcium (Abbildung 2).

Demgegenüber kommt es bei steigenden Phytat-Konzentrationen in halbsynthetischem Futter zu keiner weiteren Erniedrigung der Nieren-Cd-Gehalte durch zusätzliche Calcium-Gaben, sondern eher zu einer entgegengesetzten Wirkung.

Unter bestimmten Bedingungen scheint sich also die Feststellung von ROSE und QUARTERMAN (1984), daß Calcium im Überschuß in phytathaltigen Rationen eine Verringerung der Nieren-Cd-Retention bewirkt, und damit die These eines Calcium-Cd-Phytat-Komplexes (WISE und GILBURT, 1981) zu bestätigen

In klarem Widerspruch zu den Resultaten von ROSE und QUARTERMAN (1984) führen jedoch Na-Phytat-Zusätze in halbsynthetischen Diäten mit "normalem" Calcium-Gehalt praktisch zu keiner Abnahme, in Mais-Soja-Rationen sogar zu einer Steigerung der Nieren-Cd-Konzentrationen. Vielleicht ist die Erklärung für diese unerwartete Reaktion in einer Phytat-Zink-Wechselwirkung zu suchen; demnach wäre in Konsequenz zu den Befunden von JACOBS et al. (1983) und BUNDSCHERER et al. (1985) eine Erhöhung der Cd-Verfügbarkeit aufgrund einer durch Phytat eingeschränkten Zink-Verfügbarkeit denkbar.

Möglicherweise aber hängen die ansteigenden Nieren-Cd-Werte bei hohen Phytat-Gehalten in "normalen" Mais-Soja-Diäten in erster Linie mit dem freien Calcium-Gehalt des Futters zusammen. So könnte die Aufhebung dieses negativen Phytat-Effekts durch zusätzliche Calcium-Gaben darin begründet sein, daß erst ab einer gewissen höheren Futter-Calcium-Konzentration die Fällung des Calcium-Cd-Phytat-Komplexes ermöglicht wird. Um diese Frage hinreichend zu klären, sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Den größten Einfluß auf die Cd-Retention in der Niere scheint in jedem Fall die Art des Futtertyps zu besitzen. Zwar weichen die Gewichtszunahmen bei den Diäten ohne Na-Phytat-Ergänzung nur unwesentlich voneinander ab (Abbildung 5 A), doch weisen die Tiere der halbsynthetischen Rationsgruppen generell eine ca. 10 bis 20 % bessere Futterverwertung auf, verglichen mit solchen der Mais-Soja-Rationen (Abbildung 5 B). Dies wird vermutlich durch die beträchtlich höhere Energiedichte in den halbsynthetischen Futtermischungen aus isoliertem Soja-protein und Maisstärke bedingt.

Der wesentlich entscheidendere Unterschied zwischen beiden Futtertypen besteht allerdings hinsichtlich der Nieren-Cd-Retention. Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, findet man in allen Fütterungsgruppen eine signifikant höhere Cd-Konzentration in den Nieren von Tieren, die halbsynthetisches anstelle von Mais-Soja-Futter bekamen. In Abhängigkeit von Versuchsdauer, Cd-Dosis und -Bindungsform, sowie Futter-Calcium- und -Phytat-Gehalten wird beim Vergleich einander entsprechender Rationen im ersten Versuch eine Steigerung um etwa den Faktor 4,3 beobachtet und für den zweiten bzw. dritten Versuch ein Faktor von ca. 3,8 bzw. 3,2 ermittelt.

Dieser erstmals an Hühnerküken erhobene Befund, wonach bei halbsynthetischem im Gegensatz zu natürlichem Futter weit mehr Cd in der Niere akkumuliert, wird durch Rattenversuche von JACKL et al. (1985) bestätigt.

Eventuell steht diese hochsignifikante Steigerung der renalen Cd-Speicherung im Zusammenhang mit der eindeutig besseren Futterverwertung halbsynthetischer Diäten und einer damit verbundenen erhöhten intestinalen Cd-Resorption. Auf der anderen Seite müßte in weiteren Versuchen geklärt werden, ob die auffallenden Unterschiede in der Cd-Retention möglicherweise auf eine Änderung der Cd-Verteilung im Organismus zugunsten der Niere zurückgeführt werden können.

Schließlich wird deutlich, daß zugesetztes Na-Phytat und natives Phytat bei gleichem Gehalt in zwei verschiedenen Futtertypen unterschiedliche Wirkung besitzen. Vielleicht spielt hierbei die Art der Rohfaserstoffe des Futters eine Rolle - auf jeden Fall können Unterschiede in der Cd-Absorption je nach eingesetzter Diät nicht allein durch verschiedene einzelne Nahrungsbestandteile erklärt werden. Die Bioverfügbarkeit von Cd wie auch von anderen Spurenelementen ist aller Wahrscheinlichkeit nach vielmehr das Ergebnis einer Vielzahl komplexer Interaktionen bei der Absorption.

Abb. 2: Einfluß des Futter-Calcium-Gehalts in Mais-Soja-
Diäten auf die Nieren-Cd-Retention in Abhängigkeit
vom Phytat-Gehalt des Futters (Versuch III)

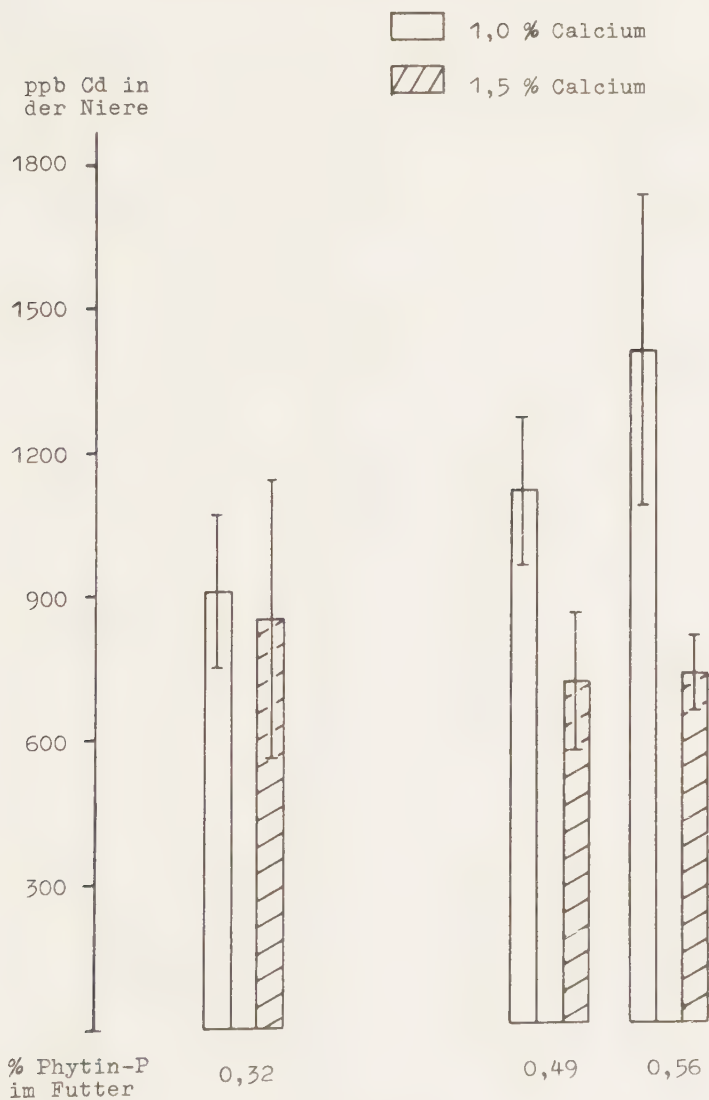


Abb. 3: Einfluß des Futter-Calcium-Gehalts in Mais-Soja-Diäten auf die Nieren-Cd-Retention in Abhängigkeit von der Cd-Bindungsform (Versuch I)

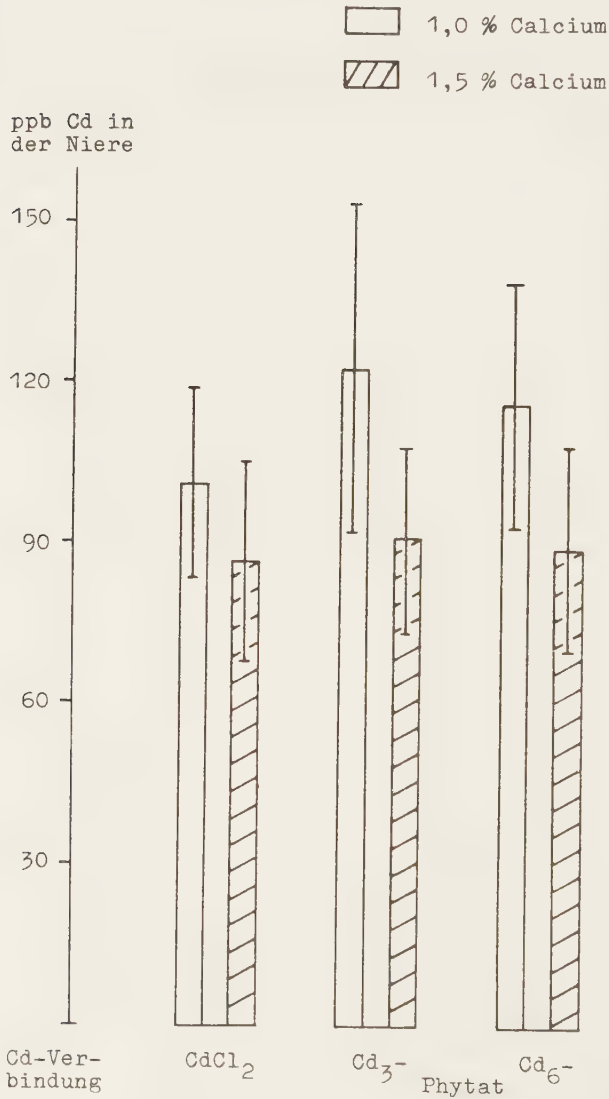


Abb. 4: Einfluß des Futtertyps bei 1,0 % Futter-Calcium-Gehalt auf die Nieren-Cd-Retention in Abhängigkeit von der Cd-Bindungsform (Versuch II)

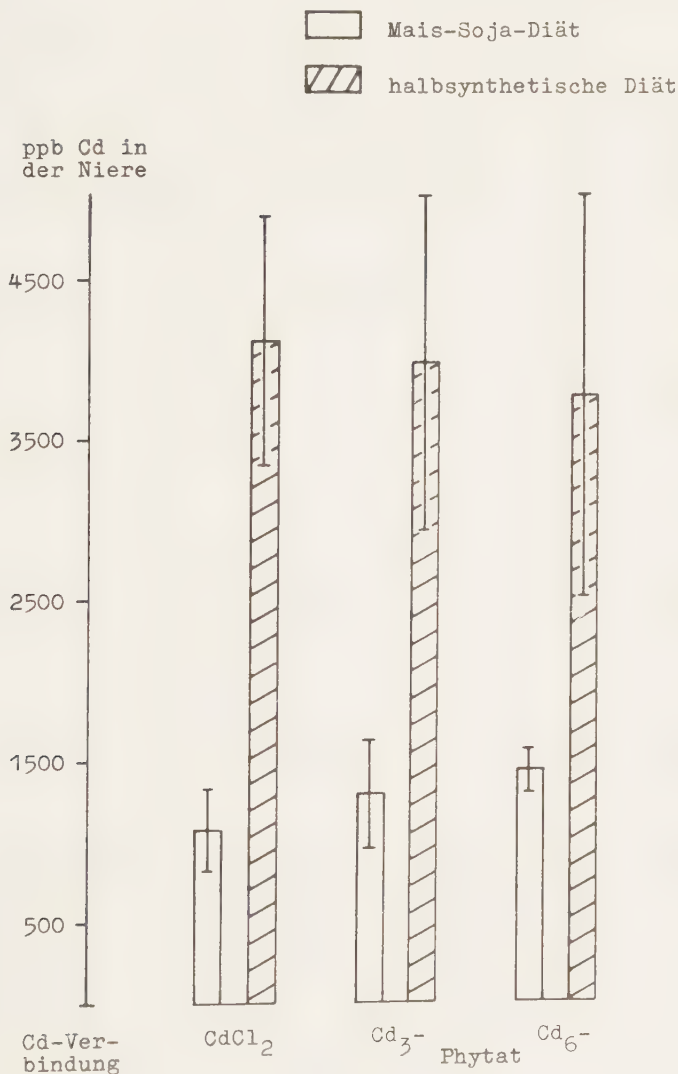
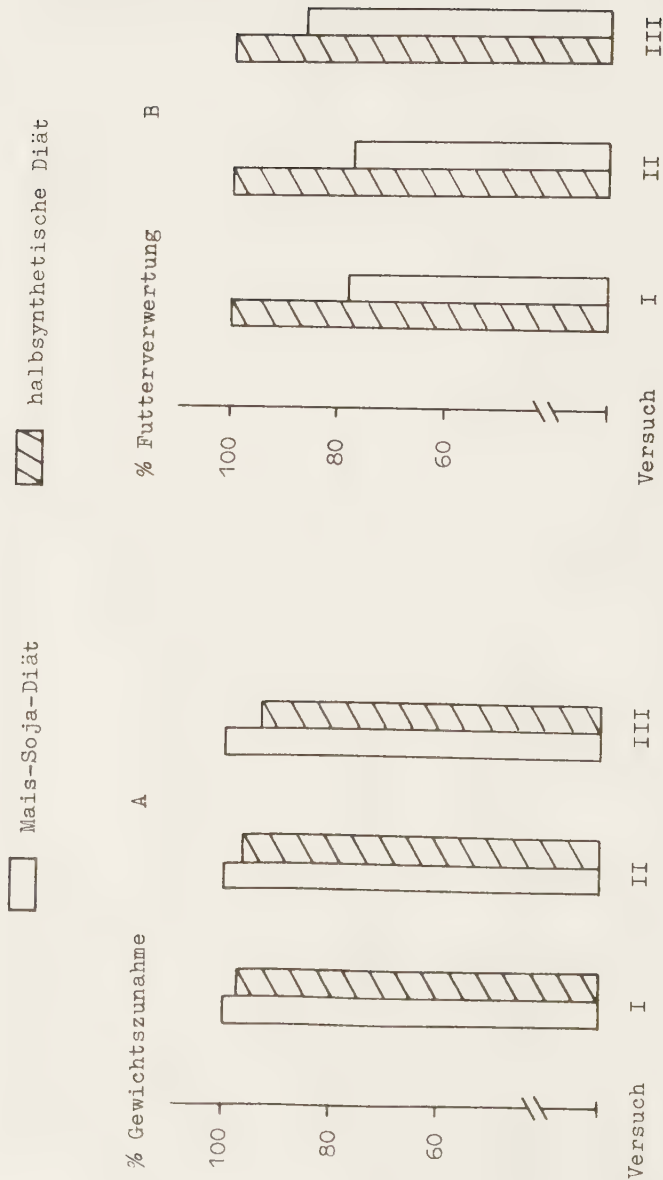


Abb. 5: Vergleichende relative Gewichtszunahme und Futterverwertung bei Zusatz von CdCl_2 und 1,0 % Calcium in zwei verschiedenen Futtertypen



7 ZUSAMMENFASSUNG

In drei Fütterungsversuchen wurde die Cd-Retention in der Niere bei Hühnerküken in Abhängigkeit verschiedener Cd-Bindungsformen, verschiedener Phytat-Konzentrationen, sowie unterschiedlicher Calcium-Gehalte in zwei Futtertypen untersucht.

Von einer leichten Tendenz abgesehen, wonach Cd-Chlorid in Mais-Soja-Rationen etwas schlechter als Cd_3 - und Cd_6 -Phytat verfügbar war, konnte kein merklicher Unterschied zwischen diesen drei Cd-Bindungsformen festgestellt werden.

Ein Einfluß von steigenden Phytat-Gehalten im Futter war nicht mit letzter Sicherheit nachweisbar; Na-Phytat-Zusätze zu Mais-Soja-Normaldiäten schienen sich allerdings fördernd auf die Cd-Retention in der Niere auszuwirken, wo ein Anstieg der Cd-Gehalte bis auf das Eineinhalbfache erfolgte.

In allen Versuchsgruppen führte Calcium im Überschuß zu vergleichsweise niedrigeren Cd-Werten in der Niere. Besonders deutlich trat dieser Effekt bei Mais-Soja-Rationen mit hohen Phytat-Gehalten auf, in denen eine Erhöhung des Futter-Calcium-Gehalts die Cd-Konzentrationen der Niere bis auf die Hälfte sinken ließ.

Möglicherweise hängt somit die Bildung eines Calcium-Cd-Phytat-Komplexes im Darm hauptsächlich von der Calcium-Konzentration im Futter ab.

Erstmals konnte für Hühnerküken bei Fütterung mit halbsynthetischen Diäten eine um den Faktor 3 bis 4 höhere Cd-Retention in der Niere als mit Mais-Soja-Futter nachgewiesen werden. Über die Gründe für diese verstärkte Cd-Speicherung in der Niere lassen sich zur Zeit nur Vermutungen anstellen.

SUMMARY

Cadmium Retention in the Kidneys of Chicks as Influenced by Phytate in the Feed.

In three experiments cadmium retention in the kidney and its dependence upon various cadmium compounds, phytate concentrations and calcium amounts was studied in two different feed types.

Except for a slight tendency whereupon the bioavailability of Cd-chloride in corn-soy rations was somewhat lower than of Cd_3 - and Cd_6 -phytate no marked difference could be noted between the three cadmium compounds.

An influence by increasing phytate levels in the feed could not definitely be proven. Nevertheless, the addition of Na-phytate to normal corn-soy diets seemed to support cadmium retention in the kidneys, where cadmium content rose up to one half.

An excess of calcium lead to comparatively lower cadmium values in the kidneys in all experimental groups. This effect was particularly clearly seen in corn-soy rations with high amounts of phytate, where the rise in feed-calcium content resulted in a decrease in the kidney-cadmium concentration up to one half.

It is consequently possible that the formation of a calcium-cadmium-phytate-complex in the intestine depends decisively on the calcium concentration in the feed.

For the first time it could be shown that cadmium retention in the kidneys of chicks fed semi-synthetic diets was three to four times higher in contrast to those fed corn-soy diets. At present there exist only some suppositions about the reasons for the enhanced cadmium storage.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- ANKE, M., A. HENNING, B. GROPPPEL, M. PARTSCHEFELD, and M. GRÜN, 1978: The biochemical role of cadmium.
In: KIRCHGESSNER, M. (Ed.): Trace element metabolism in man and animals - 3, Freising-Weihenstephan, 540-548.
- ANONYM, 1970: Sojaschrot als Eiweißfutter für Schweine und Geflügel.
American Soybean-Institute, Hamburg.
- ANONYM, 1984: Cadmium-Belastung von Böden und Pflanzen in der Bundesrepublik Deutschland.
VDLUFA-Nachrichten 2/84.
- BACK, H., 1983: Interactions, uptake and distribution of Ba, Cd, Pb and Zn in tubificid worms.
In: Heavy metals in the environment, internat. Konferenz Heidelberg, 370-373.
- BAGHERI, S.M., 1983: Dosage colorimetrique du phosphore phytique.
Persönliche Mitteilung.
- BALLAM, G.C., T.S. NELSON, and L.K. KIRBY, 1984: Effect of fiber and phytate source and of calcium and phosphorus level on phytate hydrolysis in the chick.
Poultry Sci., 63, 333-338.
- BARKAY, T., S. TRIPP, and B.H. OLSON, 1983: The effect of sewage sludge application on cadmium resistance in soil bacterial populations.
In: Heavy metals in the environment, internat. Konferenz Heidelberg, 309-313.
- BERG, D., and W.E. KOLLMER, 1983: Absorption of Cd from the intestine of the rat: frequency distribution after a

dose labelled by radioactivity during chronical ingestion.

In: Heavy metals in the environment, internat. Konferenz Heidelberg, 553-556.

BERLIN, M., and L. FRIBERG, 1960: Bone-marrow activity and erythrocyte destruction in chronic cadmium poisoning. Arch. Environ. Health, 1, 478-486.

BERNARD, A., and R. LAUWERYS, 1984: Cadmium in human population. Experientia, 40, 143-152.

BOULANGER, Y., C.M. GOODMAN, C.P. FORTE, S.W. FESIK, and J.M. ARMITAGE, 1983: Model for mammalian metallothionein structure. Biochemistry, 80, 1501-1505.

BRAY, D.J., J.S. BUCK, and R.D. ROWLAND, 1979: The effect of various cadmium salts on performance of chicks. Poultry Sci., 58, 1038.

BREMNER, I., 1978: Cadmium toxicity. Wld. Rev. Nutr. Diet., 32, 165-197.

BREMNER, I., 1982: The nature and function of metallothionein. In: GAWTHORNE, J.M., J. McHOWELL, and C.L. WHITE (Eds.): Trace element metabolism in man and animals - 4, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 637-642.

BREMNER, I., and J.K. CAMPBELL, 1978: The effect of copper and zinc status on susceptibility to cadmium intoxication. Environ. Health Persp., 25, 125-128.

BREMNER, I., and N.T. DAVIES, 1975: The induction of metallothionein in rat liver by zinc injection and restriction of food intake. Biochem. J., 149, 733-738.

- BRÜGGEMANN, J., und H. ZUCKER, 1960: Wachstumsleistung von Küken mit einer halbsynthetischen Diät. Arch. Geflügelkde., 24, 279-283.
- BULL, K.R., R.K. MURTON, D. OSBORN, and P. WARD, 1977: High levels of cadmium in atlantic seabirds and sea-skaters. Nature, 269, 507-509.
- BUNDESAMT FÜR ERNÄHRUNG UND FORSTWIRTSCHAFT, 1980: Kontamination agrarwirtschaftlicher Produkte mit Fremdimmissionen durch Blei, Cadmium, Quecksilber und Arsen. Arbeitsmaterialien BEF -26-40.02, Frankfurt/M.
- BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1979: Richtwerte '79 für Blei, Cadmium und Quecksilber in und auf Lebensmitteln. Bundesgesundheitsbl., 22, 282-283.
- BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG, LANDWIRTSCHAFT UND FORSTEN, 1980: Bericht der Bundesregierung zur Entschließung des Bundesrates vom 06.04.1979 zur Ersten Verordnung zur Änderung der Düngemittelverordnung, Drucksache 308/80.
- BUNDESMINISTERIUM FÜR JUGEND, FAMILIE UND GESUNDHEIT, 1983: Verbraucherschutzreport Nr. 6 vom 07.01.1983.
- BUNDSCHERER, B., 1984: Der Einfluß der Zink-Zufuhr und verschiedener Bindungsformen des Cadmiums auf die Cadmium-Retention in Leber und Nieren beim Hühnerküken. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- BUNDSCHERER, B., W.A. RAMBECK, W.E. KOLLMER, und H. ZUCKER, 1985: Einfluß des Zinkgehalts im Futter auf die Cadmium-Retention in Leber und Nieren bei Hühnerküken. In Vorbereitung.
- BUNN, C.R., and G. MATRONE, 1966: In vivo interactions of cadmium, copper, zinc and iron in the mouse and rat. J. Nutr., 90, 395-399.

- BYRD, C.A., and G. MATRONE, 1965: Investigations of chemical basis of zinc-calcium-phytate interaction in biological systems.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 119, 347-349.
- CAMPBELL, J.K., and C.F. MILLS, 1974: Effects of dietary cadmium and zinc on rats maintained on diets low in copper.
Proc. Nutr. Soc., 33, 15A-17A.
- CASTERLINE, J.L., and N.M. BARNETT, 1977: Isolation and characterization of cadmium binding components in soybean plants.
Plant Physiol., 59, 124-129.
- CASTERLINE, J.L., and N.M. BARNETT, 1982: Cadmium binding components in soybean plants.
Plant Physiol., 69, 1004-1007.
- CHEN, R.W., P.D. WHANGER, and P.H. WESWIG, 1975: Selenium induced redistribution of cadmium binding to tissue proteins: a possible mechanism of protection against cadmium toxicity.
Bioinorganic Chem., 4, 125-133.
- CHERIAN, M.G., 1983: Absorption and tissue distribution of cadmium in mice after chronic feeding with cadmium chloride and cadmium-metallothionein.
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 30, 33-36.
- CHERIAN, M.G., R.A. GOYER, and L.S. VALBERG, 1978: Gastrointestinal absorption and organ distribution of oral cadmium chloride and cadmium-metallothionein in mice.
J. Toxicol. Environ. Health, 4, 861-868.
- CHERIAN, M.G. and M. NORDBERG, 1983: Cellular adaption in metal toxicology and metallothionein.
Toxicol., 28, 1-15.

- CHOUDHURY, H., L. HASTINGS, E. MENDEN, D. BROCKMAN, G.P. COOPER, and H.G. PETERING, 1978: Effects of low level prenatal cadmium exposure on trace metal body burden and behavior in Sprague-Dawley rats.
In: KIRCHGESSNER, M. (Ed.): Trace element metabolism in man and animals - 3, Freising-Weihenstephan, 549-552.
- COPIUS PEEREBOOM-STEGEMAN, J.H.J., E. JONGSTRA-SPAAPEN, and H. OOSTING, 1983: Light and electron microscopic study of small blood vessels in the uterus of the rat after chronic cadmium exposure.
In: Heavy metals in the environment, internat. Konferenz Heidelberg, 722-725.
- COTZIAS, G.C., D.C. BORG, and B. SELLECK, 1961 a: Specificity of zinc pathway in the rabbit: zinc-cadmium exchange.
Am. J. Physiol., 201, 63-66.
- COTZIAS, G.C., D.C. BORG, and B. SELLECK, 1961 b: Virtual absence of turnover in cadmium metabolism: ¹⁰⁹Cd studies in the mouse.
Am. J. Physiol., 201, 927-930.
- COUSINS, R.J., and S.L. FELDMAN, 1973: Effect of cholecalciferol on cadmium uptake in the chick.
Nutr. Rep. Int., 8, 363-369.
- CUMBROWSKI, J., J. RUDOLPH, E. AUERMANN, et al., 1978: Bestimmung von Schwermetallen in humanbiologischen Proben aus kommunalhygienischer Sicht - eine Problemdarstellung am Element Cadmium.
Dt. Gesundh.-Wesen, 33, 1345-1350.
- CUTLER, J.M., and D.W. RAINS, 1974: Characterization of cadmium uptake by plant tissue.
Plant Physiol., 54, 67-71.

- DAVIES, N.T., and J.K. CAMPBELL, 1977: The effect of cadmium on intestinal copper absorption and binding in the rat.
Life Sci., 20, 955-960.
- DAVIES, N.T. and A.A. FLETT, 1978: The similarity between alkaline phosphatase (E.C. 3.1.3.1.) and phytase (E.C. 3.1.3.8.) activities in rat intestine and their importance in phytate induced zinc deficiency.
Br. J. Nutr., 39, 307-316.
- DAVIES, N.T., and R. NIGHTINGALE, 1975: The effects of phytate on intestinal absorption and secretion of zinc, and whole-body retention of zinc, copper, iron and manganese in rats.
Br. J. Nutr., 34, 243-258.
- DAVIES, N.T., and S.E. OLPIN, 1979: Studies on the phytate : zinc molar contents in diets as a determinant of Zn availability to young rats.
Br. J. Nutr., 41, 591-603.
- DAVIS, R.D., 1983: Sewage sludge utilisation on land: recent developments in research on cadmium.
In: Heavy metals in the environment, internat. Konferenz Heidelberg, 330-337.
- DAVIS, R.D., 1984: Cadmium - a complex environmental problem, part II: cadmium in sludges used as fertilizer.
Experientia, 40, 117-126.
- DAVIS, R.D., and C.H. CARLTON-SMITH, 1980: Crops as indicators of the significance of soil contamination by heavy metals.
Water Research Centre Technical Report TR 140.
- DAVIS, R.D., and E.G. COKER, 1980: Cadmium in agriculture, with special reference to the utilisation of sewage sludge on land.
Water Research Centre Technical Report TR 139.

- DE BOLAND, A.R., G.B. GARNER, and B.L. O'DELL, 1975: Identification and properties of "phytate" in cereal grains and oilseed products.
J. Agric. Food Chem., 23, 1186-1189.
- DE LUCA, H.F., and H.K. SCHNOES, 1976: Metabolism and mechanism of action of vitamin D.
Ann. Rev. Biochem., 45, 631-666.
- DIEHL, J.F., 1981: Die Belastung des Verbrauchers durch Cadmium - eine kritische Übersicht.
BFE-Bericht 1981/3, Karlsruhe.
- DIEHL, J.F., und U. SCHLEMMER, 1984: Bestimmung der Bioverfügbarkeit von Cadmium in Pilzen durch Fütterungsversuche mit Ratten; Relevanz für den Menschen.
Z. Ernährungswiss., 23, 126-135.
- DIEZ, Th., 1982: Einfluß der Klärschlammbehandlung und der Beschlammungsintensität auf den Schwermetalltransfer Boden-Pflanze.
Landw. Forsch., Kongreßband SH.39, 213-223.
- DRASCH, G.A., 1983: An increase of cadmium body burden for this century - an investigation on human tissues.
The Science of the Total Environ., 26, 111-119.
- ELLIS, K.J., D. VARTSKY, I. ZANZI, S.H. COHN, and S. YASUMURA, 1979: Cadmium: in vivo measurement in smokers and non-smokers.
Science, 205, 323-325.
- ENGSTRÖM, B., and G.F. NORDBERG, 1979: Dose dependence of gastrointestinal absorption and biological half-time of cadmium in mice.
Toxicol., 13, 215-222.
- EVANS, G.W., P.F. MAJORS, and W.E. CORNATZER, 1970: Mechanism for cadmium and zinc antagonism of copper metabolism.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 40, 1142-1148.

- FATHI, M., und H. LORENZ, 1980: Bindungsformen von Quecksilber, Cadmium und Blei in Biotopen, Verhalten in der Nahrungskette und Vorkommen in Nahrungsmitteln. *Metabolismus in Pflanze, Tier und Mensch*. ZEBS-Bericht 1/80, Dietrich Reimer Verlag, Berlin.
- FAURAN-CLAVEL, M.J., J. OUSTRIN, and F. FAURAN; 1980: Effects of dihydroxyvitamin D₃ on calcium uptake into rat intestine after chronic oral cadmium administration. *Experientia*, 36, 1147-1149.
- FELDMAN, S.L., and R.J. COUSINS, 1973: Influence of cadmium on the metabolism of 25-hydroxycholecalciferol in chicks. *Nutr. Rep. Int.*, 8, 251-259.
- FERM, V.H., and S.J. CARPENTER, 1968: The relationships of cadmium and zinc in experimental mammalian teratogenesis. *Lab. Invest.*, 18, 429.
- FISCHER, A.B., 1983: Protective effects of Mn⁺⁺ and Zn⁺⁺ on Cd⁺⁺ cytotoxicity. In: *Heavy metals in the environment, internat. Konferenz Heidelberg*, 529-532.
- FISCHER, H., und P. WEIGERT, 1975: Untersuchungen über den Blei- und Cadmiumgehalt menschlicher Organe. *Öff. Gesundh.-Wesen*, 37, 732-737.
- FLANAGAN, P.R., 1984: A model to produce pure zinc deficiency in rats and its use to demonstrate that dietary phytate increases the excretion of endogenous zinc. *J. Nutr.*, 114, 493-502.
- FLANAGAN, P.R., J.S. McLELLAN, J. HAIST, M.G. CHERIAN, and M.J. CHAMBERLAIN, 1978: Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology*, 74, 841-846.

- FLORA, S.J.S., and S.K. TANDON, 1983: Protection of cadmium nephro- and hepatotoxicity by vitamin B-complex.
In: Heavy metals in the environment, internat. Konferenz Heidelberg, 626-629.
- FÖRSTNER, U., 1982: Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigenanhörung, Umweltbundesamt, Berlin.
- FORBES, R.M., H.M. PARKER, and J.W. ERDMAN, 1984: Effects of dietary phytate, calcium and magnesium levels on zinc bioavailability to rats.
J. Nutr., 114, 1421-1425.
- FWLER, B.A., H.S. JONES, H.W. BROWN, and J.K. HASEMAN, 1975: The morphologic effects of chronic cadmium administration on the renal vasculature of rats given low and normal calcium diets.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 34, 233-252.
- FOX, M.R.S., and B.E. FRY, 1970: Cadmium toxicity decreased by dietary ascorbic acid supplements.
Science, 169, 989-991.
- FOX, M.R.S., R.M. JACOBS, B.E. FRY, and B.F. HARLAND, 1973: Effect of protein source on response to cadmium.
Fed. Proc., 32, 924.
- FRIBERG, L., G.F. NORDBERG, and V.B. VOUK, 1979: Handbook on the toxicology of metals.
Elsevier/North Holland Biochemical Press, Amsterdam.
- FRIBERG, L., M. PISCATOR, G.F. NORDBERG, and T. KJELLSTRÖM (Eds.), 1974: Cadmium in the environment, 2nd edit., CRC Press, Boca Raton, Florida.
- FRIBERG, L., and M. VAHTER, 1983: Assessment of exposure to lead and cadmium through biological monitoring: results of an UNEP/WHO global study.
Environ. Res., 30, 95-128.

- FROSLIE, A., G. NORHEIM, J.P. RAMBAEK, and E. STEINNES, 1985: Heavy metals in lamb liver: contribution from atmospheric fallout.
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 34, 175-182.
- GRAF, E., and J.W. EATON, 1984: Effects of phytate on mineral bioavailability in mice.
J. Nutr., 114, 1192-1198.
- GRÜNDER, H.D., 1982: Belastungsgrenzen für Schwermetalle bei Hauswiederkäuern.
Landw. Forsch., Kongreßband SH.39, 60-93.
- GUNN, S.A., T.C. GOULD, and W.A.D. ANDERSON, 1961: Zinc protection against cadmium injury to rat testis.
Arch. Pathol., 71, 274-278.
- HAGHIRI, F., 1974: Plant uptake of cadmium as influenced by cation exchange capacity, organic matter, zinc, and soil temperature.
J. Environ. Qual., 3, 180-183.
- HALLENBECK, W.H., 1984: Human health effects of exposure to cadmium.
Experientia, 40, 136-142.
- HAPKE, H.-J., J. ABEL, U. KÜHL, und U. GLASER, 1977: Die Ansammlung von Cadmium in verzehrbaren Geweben in Abhängigkeit von der Cadmium-Menge im Futter.
Arch. Lebensmittelhyg., 28, 161-200.
- HEILMAIER, H.E., 1984: Metallothionein - ein ubiquitäres metallbindendes Protein.
In: Schwermetalle - biologische Wirkungen und Expositionsquellen, GSF-Bericht A 6-84, 88-94.
- HILL, C.H., 1979: Studies on the ameliorating effect of ascorbic acid on mineral toxicities in the chick.
J. Nutr., 109, 84-90.

- HOUSE, W.A., R.M. WELCH, and D.R. VAN CAMPEN, 1978: Zinc kinetics and metabolism in rats fed diets with or without phytic acid.
In: KIRCHGESSNER, M. (Ed.): Trace element metabolism in man and animals - 3, Freising-Weihenstephan, 171-174.
- HOUSE, W.A., R.M. WELCH, and D.R. VAN CAMPEN, 1982: Effect of phytic acid on the absorption, distribution, and endogenous excretion of zinc in rats.
J. Nutr., 112, 941-953.
- HUTTON, M., 1982: Cadmium in the European Community. Monitoring and Assessment Research Centre Technical Report 26, MARC, Chelsea College, London.
- INGERSOLL, R.J., and R.H. WASSERMAN, 1971: Vitamin D₃-induced calcium-binding protein - binding characteristics, conformational effects, and other properties.
J. Biolog. Chem., 246, 2808-2814.
- ISHIZAKI, A., 1972: About the result of a health examination.
Kankyo Hoken Report, 11, 38, Japanese Association of Public Health.
- JACKL, G.A., and W.E. KOLLMER, 1982: The influence of exposure to different levels of cadmium on the secretion and biological halflife of corticosterone in the rat.
The Science of the Total Environ., 25, 53-59.
- JACKL, G.A., W.A. RAMBECK, and W.E. KOLLMER, 1985: Retention of cadmium in the tissues of the rat after a single dose of labelled cadmium-3-Phytate.
Biolog. Trace Elem. Res., im Druck.
- JACOBS, R.M., M.R.S. FOX, A.O.L. JONES, R.P. HAMILTON, and J. LENER, 1977: Cd metabolism: individual effects of Zn, Cu, and Mn.
Fed. Proc., 36, 1152.

- JACOBS, R.M., A.O.L. JONES, M.R.S. FOX, and B.E. FRY, 1978:
Retention of dietary cadmium and the ameliorative
effect of zinc, copper and manganese in Japanese quail.
J. Nutr., 108, 22-32.
- JACOBS, R.M., A.O.L. JONES, M.R.S. FOX, and J. LENER, 1983:
Effects of dietary zinc, manganese and copper on
tissue accumulation of cadmium by Japanese quail.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 172, 34-38.
- JARVIS, S.C., L.H. JONES, and L.J. HOPPER, 1976: Cadmium
uptake from solution and its transport from roots to
shoots.
Plant Soil, 44, 179-191.
- JOHNSON, D.R., and E.C. FOULKES, 1980: On the proposed role
of metallothionein in the transport of cadmium.
Environ. Res., 21, 360-365.
- JUGO, S., 1975: Metabolism of lead and mercury in growing
organism.
Ph. D. Thesis, Medical Faculty of University of Zagreb,
Yugoslavia.
- JUGO, S., 1977: Metabolism of toxic heavy metals in growing
organisms: a review.
Environ. Res., 13, 36-46.
- JUGO, S., T. MALJKOVIĆ, and K. KOSTIAL, 1975: The effect
of chelating agents on lead excretion in rats in re-
lation to age.
Environ. Res., 10, 271-279.
- KÄFERSTEIN, F.K., H.J. ALTMANN, G. KALLISCHNIGG, H. Klein,
et al., 1979: Blei, Cadmium und Quecksilber in und auf
Lebensmitteln - Ursachen, Konsequenzen, Erfordernisse.
ZEBS-Modellstudie 1/79 des Bundesgesundheitsamtes,
Dietrich Reimer Verlag, Berlin.

- KÄFERSTEIN, F.K., und H. KLEIN, 1980: Möglichkeiten des Selbstschutzes der Verbraucher vor der Aufnahme vermeidbarer Schwermetallmengen über Lebensmittel. Bundesgesundheitsbl., 23, 32-35.
- KÄGI, J.H.R., and B.L. VALLEE, 1960: Metallothionein: a cadmium and zinc containing protein from equine renal cortex. J. Biol. Chem., 235, 3460-3465.
- KÄGI, J.H.R., and B.L. VALLEE, 1961: Metallothionein: a cadmium and zinc containing protein from equine renal cortex: II, physicochemical properties. J. Biol. Chem., 236, 2435-2442.
- KAMPE, W., 1982: Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigenanhörung, Umweltbundesamt, Berlin.
- KARBE, L., 1982: Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigenanhörung, Umweltbundesamt, Berlin.
- KELLNER, O., und M. BECKER (Eds.), 1961: Grundzüge der Fütterungslehre, 13. Auflage. Paul Parey Verlag, Hamburg und Berlin.
- KELLO, D., D. DEKANIĆ, and K. KOSTIAL, 1979: Influence of sex and dietary calcium on intestinal cadmium absorption in rats. Arch. Environ. Health, 34, 30-33.
- KELLO, D., and K. KOSTIAL, 1977 a: Influence of age and milk diet on cadmium absorption from the gut. Toxicol. Appl. Pharmacol., 40, 277-282.
- KELLO, D., and K. KOSTIAL, 1977 b: Influence of age on whole-body retention and distribution of ^{115m}Cd in the rat. Environ. Res., 14, 92-98.

- KIMURA, M., N. OTAKI, S. YOSHIKI, N. HORIUCHI, and T. SUDA, 1974: The isolation of metallothionein and its protective role in cadmium poisoning. Arch. Biochem. Biophys., 165, 340-348.
- KIRCHGESSNER, M. (Ed.), 1980: Tierernährung, 4. Auflage. DLG-Verlag, Frankfurt/M.
- KJELLSTRÖM, T., C.-G. ELINDER, and L. FRIBERG, 1984: Conceptual problems in establishing the critical concentration of cadmium in human kidney cortex. Environ. Res., 33, 284-295.
- KJELLSTRÖM, T., and G.F. NORDBERG, 1978: A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. Environ. Res., 16, 248-269.
- KLING, M., und W. WÖHLBIER (Eds.), 1983: Handelsfuttermittel 2 A. Verlag E. Ulmer, Stuttgart.
- KLOKE, A., 1980 a: Orientierungsdaten für tolerierbare Gesamtgehalte einiger Elemente in Kulturböden. VDLUFA-Mitteilungen 1-3/80.
- KLOKE, A., 1980 b: 28. Kurzbericht über Anforderungen der Landwirtschaft an den Klärschlamm. Institut zur Förderung der Wassergüte- und Wassermengenwirtschaft, Essen.
- KLOKE, A., 1981: mündliche Mitteilung beim VCI-Pressegespräch "Schwermetalle und Umwelt" in Frankfurt/M.
- KOBAYASHI, J., 1974: Effects of cadmium on calcium metabolism of rats. In: HEMPHILL, D.D. (Ed.): Trace substances in environmental health, VII, Missouri, Columbia.
- KÜGEL, J., P. HOFMANN, A. ROSOPULO, und H.O. KNÖPPLER, 1980: Untersuchungen zum Übergang von Cadmium aus natürlich kontaminierten Futtermitteln auf das Tier. 1. Mittei-

lung: Cadmium-Retention in Muskel, Leber und Nieren sowie Cadmium-Umsatz bei Mastschweinen bei Verfütterung von Weizenprodukten mit erhöhtem Cadmium-Gehalt. Landw. Forsch., Kongreßband SH.37, 346-368.

KOEPPE, D.E., 1977: The uptake, distribution and effect of cadmium and lead in plants.

The Science of the Total Environ., 7, 197-206.

KOJIMA, S., M. KIYOZUMI, M. MISHIMA, T. HONDA, and M. NAKAGAMA, 1985: Effects of three proteins on absorption of cadmium in rats.

Toxicol., 34, 161-171.

KOLLMER, W.E., 1982: ^{109}Cd kinetics and accumulation of Cd in the adrenals and the pancreas of the rat during chronic exposure to Cd.
In: GAWTHORNE, J.M., J. McHOWELL, and C.L. WHITE (Eds.): Trace element metabolism in man and animals - 4, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 437-440.

KOMMISSION DER EG, 1977: Criteria (dose/effect relationships) for cadmium.

EUR 5697, Pergamon Press, Oxford.

KOO, S.I., C.S. FULLMER, and R.H. WASSERMAN, 1978: Intestinal absorption and retention of ^{109}Cd : effects of cholecalciferol, calcium status and other variables.

J. Nutr., 108, 1812-1822.

KOSTIAL, K., B. KARGACIN, and M. LANDEKA, 1984: Influence of dietary ingredients on the body retention of Sr, Cd and Hg in suckling rats.

Toxicol. Letters, 23, 163-168.

KOSTIAL, K., D. KELLO, M. BLANUŠA, T. MALJKOVIĆ, and I. RABAR, 1979: Influence of some factors on cadmium pharmacokinetics and toxicity.

Environ. Health Persp., 28, 89-95.

- KOWAL, N.E., D.E. JOHNSON, D.F. KRAEMER, and H.R. PAHREN, 1979: Normal levels of cadmium in diet, urine, blood and tissues of inhabitants of the United States. J. Toxicol. Environ. Health, 5, 995-1014.
- KRAMPITZ, G., M. SÜLZ, und H. HARDEBECK, 1974: Die Wirkung von Cadmium-Gaben auf das Huhn. 1. Mitteilung: Die Toxizität von Cadmium beim Huhn. Arch. Geflügelkde., 38, 86-90.
- KREHL, B., H. SCHENKEL, E. FIEDLER, und E. HILDT, 1982: Cadmium-Konzentrationen in Fleisch, Leber und Niere von Mastschweinen nach unterschiedlicher Calcium-Versorgung. Fleischwirtsch., 62, 894-897.
- KREUZER, W., K. BUNZL, und W. KRACKE, 1981: Zum Übergang von Cadmium aus dem Futter in Nieren, Lebern und Muskulatur von Schlachtrindern. Fleischwirtsch., 61, 1886-1894.
- KREUZER, W., B. SANSONI, W. KRACKE, und P. WISSMATH, 1975: Cadmium in Fleisch und Organen von Schlachttieren. Fleischwirtsch., 55, 387-396.
- KRONEMANN, H., 1982: Die Kadmiumbelastung von Pflanze, Tier und Mensch in der DDR und der VR Ungarn. Dissertation, Karl-Marx-Universität Leipzig.
- KRONEMANN, H., und M. ANKE, 1983: Kadmiumstatus des Geflügels. In: ANKE, M., Ch. BRÜCKNER, H. GÜRTLER, und M. GRÜN (Eds.): Mengen- und Spurenelemente, Arbeitstagung Leipzig, 141-148.
- KRONEMANN, H., M. ANKE, M. GRÜN, und A. REGIUS, 1981: Die Abhängigkeit des Kadmiumgehalts verschiedener Pflanzenarten von der geologischen Herkunft des Ausgangsmaterials für die Bodenbildung. In: ANKE, M., und H.J. SCHNEIDER (Eds.): Mengen- und Spurenelemente, Arbeitstagung Leipzig, 247-259.

- KUMAR, V., and A.C. KAPOOR, 1983: Availability of zinc as affected by phytate.
Nutr. Rep. Int., 28, 103-111.
- LANDESGEWERBEANSTALT BAYERN, 1981: Technologische Möglichkeiten zur Verminderung der Cadmiumbelastung der Umwelt.
I.A. des Bayer. Staatsministeriums für Landesentwicklung und Umweltfragen.
- LARSSON, S.E., and M. PISCATOR, 1971: Effect of cadmium on skeletal tissue in normal and calcium-deficient rats.
Israel J. Med. Sci., 7, 495-498.
- LAUWERYS, R., A. BERNARD, J.-P. BUCHET, and H. ROELS, 1979: Dose-response relationship for the nephrotoxic action of cadmium in man.
In: Management and control of heavy metals in the environment, internat. Konferenz London, 19-23.
- LeBARON, G.J., W.H. CHERY, and W.F. FORBES, 1977: Studies of trace-metal levels in human tissues - IV.
In: HEMPHILL, D.D. (Ed.): Trace substances in environmental health XI, Missouri, Columbia.
- LIKUSKI, H.J.A., and R.M. FORBES, 1965: Mineral utilization in the rat, IV. Effects of calcium and phytic acid on the utilization of dietary zinc.
J. Nutr., 85, 230-234.
- LO, G.S., S.L. SETTLE, F.H. STEINKE, and D.T. HOPKINS, 1981: Effect of phytate : zinc molar ratio and isolated soybean protein on zinc bioavailability.
J. Nutr., 111, 2223-2235.
- MACHELETT, B., und W. PODLESAK, 1983: Zur Phytotoxizität des Cadmiums.
In: ANKE, M., W. BAUMANN, H. BRÄUNLICH, und Ch. BRÜCKNER (Eds.): 4. Spurenelement-Symposium Leipzig/Jena, 295-299.

- MADDAIAH, V.T., A.A. KURNICK, and B.L. REID, 1964: Phytic acid studies.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 115, 391-393.
- MAGA, J.A., 1982: Phytate: its chemistry, occurrence, food interactions, nutritional significance and methods of analysis.
J. Agric. Food Chem., 30, 1-9.
- MANGLER, B., G. FISCHER, und H.-G. CLASSEN, 1984: Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Cadmium bei Ratten nach Verabreichung im Trinkwasser: vorläufige Ergebnisse.
Daten und Dokumente zum Umweltschutz, Sonderreihe Umwelttagung Hohenheim, 205-214.
- MARGOSHES, M., and B.L. VALLEE, 1957: A cadmium protein from equine kidney cortex.
J. Am. Chem. Soc., 79, 4813-4814.
- MASON, H., D.R. CHETTLE, D. GOMPERTS, J. FLETCHER, J. PERKINS, et al., 1983: Renal dysfunction in cadmium smelters and its relationship to liver and kidney cadmium concentrations measured in vivo by neutron activation analysis.
In: Heavy metals in the environment, internat. Konferenz Heidelberg, 46-49.
- McBRIDE, M.B., 1980: Chemisorption of Cd^{++} on calcite surfaces.
Am. J. Soil Sci. Soc., 44, 26.
- McKENZIE, J.M., and N.T. DAVIES, 1982: Influence of dietary protein on zinc availability from bread in rats.
In: GAWTHORNE, J.M., J. McHOWELL, and C.L. WHITE (Eds.): Trace element metabolism in man and animals - 4, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 111-113.

- McLELLAN, J.S., P.R. FLANAGAN, M.J. CHAMBERLAIN, and L.S. VALBERG, 1978: Measurement of dietary cadmium absorption in humans.
J. Toxicol. Environ. Health, 4, 131-138.
- MEYER, S.A., W.A. HOUSE, and R.M. WELCH, 1982: Some metabolic interrelationships between toxic levels of cadmium and nontoxic levels of selenium fed to rats.
J. Nutr., 112, 954-961.
- MILLS, C.F., and A.C. DELGARNO, 1972: Copper and zinc status of ewes and lambs receiving increased dietary concentrations of cadmium.
Nature, 239, 171-173.
- MINISTRY OF AGRICULTURE, FISHERIES AND FOOD, 1973: Survey of cadmium in food.
Working Party on the Monitoring of Foodstuffs for Heavy Metals, 4th Report, HMSO, London.
- MØLLGAARD, H., 1946: On phytic acid, its importance in metabolism and its enzymic cleavage in bread supplemented with calcium.
Biochem. J., 40, 589-603.
- MORRIS, E.R., and R. ELLIS, 1980 a: Bioavailability to rats of iron and zinc in wheat bran: response to low-phytate bran and effect of the phytate/zinc molar ratio.
J. Nutr., 110, 2000-2010.
- MORRIS, E.R., and R. ELLIS, 1980 b: Effect of dietary phytate/zinc molar ratio on growth and bone zinc response of rats fed semipurified diets.
J. Nutr., 110, 1037-1045.
- MURTHY, L., V.N. FINELLI, and H.G. PETERING, 1979: Protective role of essential mineral nutrition on cadmium toxicity.
In: Management and control of heavy metals in the environment, internat. Konferenz London, 44-46.

- MURTHY, L., D.P. RICE, and H.G. PETERING, 1978: Sex differences with respect to the accumulation of oral cadmium in rats.
In: KIRCHGESSNER, M. (Ed.): Trace element metabolism in man and animals - 3, Freising-Weihenstephan, 557-561.
- NAHAPETIAN, A., and V.R. YOUNG, 1980: Metabolism of ^{14}C -phytate in rats: effect of low and high dietary calcium intakes.
J. Nutr., 110, 1458-1472.
- NELSON, T.S., and L.K. KIRBY, 1979: Effect of age and diet composition on the hydrolysis of phytate phosphorus by rats.
Nutr. Rep. Int., 20, 729-734.
- NENTWIG, U., 1979: Vergleich der biologischen Verfügbarkeit von anorganischem und in *scenedesmus acutus* gebundenem Cadmium durch die Ratte.
Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen.
- NEZEL, K., S. MATTHES, und H. VOGT, 1981: Einsatz verschiedener Cd-Verbindungen im Broiler- und Legehennenfutter.
Arch. Geflügelkde., 45, 120-125.
- NEZEL, K., und H. VOGT, 1977: Der Einfluß von Cadmiumzusätzen zum Broiler- und Legehennenfutter auf die Leistung der Tiere und auf Rückstandsgehalte in den Geweben und Eiern. 2. Mitteilung: Einfluß verschiedener Cadmiumzusätze zum Futter auf die Rückstände in den Geweben und Eiern.
Arch. Geflügelkde., 41, 81-86.
- NORDBERG, M., 1978: Studies on metallothionein and cadmium.
Environ. Res., 15, 381-404.
- NORDBERG, G.F., and T. KJELLSTRÖM, 1979: Metabolic model for cadmium in man.
Environ. Health Persp., 28, 211-217.

- OBERLEAS, D., 1984: The effect of phytate on endogenous zinc and zinc homeostasis.
In: Trace element metabolism in man and animals - 5, Aberdeen, 113.
- OBERLEAS, D., and B.F. HARLAND, 1977: Nutritional agents which affect metabolic zinc status.
In: BREWER, G.J., and A.S. PRASAD (Eds.): Zinc metabolism: current aspects in health and disease, A.R. Liss Inc., New York, 11-24.
- OBERLEAS, D., M.E. MUHRER, and B.L. O'DELL, 1960: Some effects of phytic acid on zinc availability and physiology in swine.
J. Anim. Sci., 19, 1280.
- OBERLEAS, D., M.E. MUHRER, and B.L. O'DELL, 1962: Effects of phytic acid on zinc availability and parakeratosis in swine.
J. Anim. Sci., 21, 57-61.
- OBERLEAS, D., M.E. MUHRER, and B.L. O'DELL, 1966: Dietary metal-complexing agents and zinc availability in the rat.
J. Nutr., 90, 56-62.
- O'DELL, B.L., 1979: Effect of soy protein on trace mineral availability.
In: WILCKE, H.L., D.T. HOPKINS, and D.H. WAGGLE (Eds.): Soy protein and human nutrition, Academic Press New York, San Francisco, London, 187-204.
- O'DELL, B.L., A.R. DE BOLAND, and S.R. KOIRTYOHANN, 1972 a: Distribution of phytate and nutritionally important elements among the morphological components of cereal grains.
J. Agric. Food Chem., 20, 718-721.

- O'DELL, B.L., C.E. BURPO, and J.E. SAVAGE, 1972 b: Evaluation of zinc availability in foodstuffs of plant and animal origin.
J. Nutr., 102, 653-660.
- O'DELL, B.L., and J.E. SAVAGE, 1957: Symptoms of zinc deficiency in the chick.
Fed. Proc., 16, 394.
- O'DELL, B.L., and J.E. SAVAGE, 1960: Effect of phytic acid on zinc availability.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 103, 304-305.
- O'DELL, B.L., J.M. YOHE, and J.E. SAVAGE, 1964: Zinc availability in the chick as affected by phytate, calcium and ethylenediaminetetraacetate.
Poultry Sci., 43, 415-419.
- OMORI, M., and Y. MUTO, 1977: Effects of dietary protein, calcium, phosphorus and fiber on renal accumulation of exogenous cadmium in young rats.
J. Nutr. Sci. Vitaminol., 23, 361-373.
- ØSTERGAARD, K., 1977: The concentration of cadmium in renal tissue from smokers and non-smokers.
Acta Med. Scand., 202, 193-195.
- ØSTERGAARD, K., 1978: Renal cadmium concentration in relation to smoking habits and blood pressure.
Acta Med. Scand., 203, 379-383.
- OSTERTAG, I., und W. KREUZER, 1980: Cadmium-Gehalte in Nieren, Lebern, Muskulatur und Futtermitteln von Schlachtschweinen verschiedener Fütterungsregime.
Arch. Lebensmittelhyg., 31, 57-64.
- PAGE, A.L., F.T. BINGHAM, and C. NELSON, 1972: Cadmium absorption and growth of various plant species as influenced by solution cadmium concentration.
J. Environ. Qual., 1, 288-292.

- PARIZEK, J., 1978: Interactions between selenium compounds and those of mercury or cadmium.
Environ. Health Persp., 25, 53-55.
- PARIZEK, J., J. KALOUSKOVA, A. BABICKY, J. BENES, and L. PAVLIK, 1974: Interaction of selenium with mercury, cadmium and other toxic metals.
In: HOEKSTRA, W.G., J.W. SUTTLE, H.E. GANTHER, and W. MERTZ (Eds.): Trace element metabolism in animals - 2, University Park Press, Baltimore, 119-125.
- PETERING, D.H., J. LOFTSGAARDEN, J. SCHNEIDER, and B. FOWLER, 1984: Metabolism of cadmium, zinc and copper in the rat kidney: the role of metallothionein and other binding sites.
Environ. Health Persp., 54, 73-81.
- PFEFFER, E., 1872: Untersuchungen über die Proteinkörner und die Bedeutung des Asparagins beim Keimen der Samen.
Jahrb. Wiss. Bot., 8, 429-574.
- PISCATOR, M., 1962: Proteinuria in chronic cadmium poisoning - I.
Arch. Environ. Health, 4, 607-622.
- PISCATOR, M., 1976: The chronic toxicity of cadmium.
In: PRASAD, A.S. (Ed.): Trace elements in human health and disease, Vol. 2, Academic Press New York, San Francisco, London.
- PISCATOR, M., 1979 a: Exposure to cadmium.
In: DI FERRANTE, E. (Ed.): Trace metals: exposure and health effects, EUR 6389, Pergamon Press Oxford, 35-41.
- PISCATOR, M., 1979 b: Metabolism and effects of cadmium.
In: Management and control of heavy metals in the environment, internat. Konferenz London, 1-6.

- PISCATOR, M., 1983: Renale Wirkungen von Cadmium.
In: ZUMKLEY, H. (Ed.): Spurenelemente - Grundlagen,
Ätiologie, Diagnose, Therapie. Verlag G. Thieme,
Stuttgart, New York.
- PISCATOR, M., and B. LIND, 1972: Cadmium, zinc, copper and
lead in human renal cortex.
Arch. Environ. Health, 24, 426-431.
- PLUQUET, E., 1983: Der Einfluß des Tongehaltes und des pH-
Wertes auf die Schwermetallaufnahme einiger Kultur-
pflanzen.
VDLUFA-Mitteilungen, Heft 2/83, 308-309.
- PODLESAK, W., B. MACHELETT, und S. GEY, 1981: Über die Be-
deutung des Kalkversorgungszustandes des Bodens für
die Verfügbarkeit von Schwermetallen.
In: ANKE, M., und H.-J. SCHNEIDER (Eds.): Mengen- und
Spurenelemente, Arbeitstagung Leipzig, 3-11.
- POND, W.G., and E.F. WALKER, 1972: Cadmium-induced anemia
in growing rats: prevention by oral or parenteral iron.
Nutr. Rep. Int., 5, 365-370.
- POND, W.G., E.F. WALKER, and D. KIRTLAND, 1973: Cadmium-
induced anemia in growing pigs: protective effect of
oral or parenteral iron.
J. Anim. Sci., 36, 1122-1128.
- PULIDO, P., J.H.R. KÄGI, and B.L. VALLEE, 1966: Isolation
and some properties of human metallothionein.
Biochemistry, 5, 1768-1777.
- RANHOTRA, G.S., R.J. LOEWE, and L.V. PUYAT, 1974: Phytic
acid in soy and its hydrolysis during breadmaking.
J. Food Sci., 39, 1023-1025.
- RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN, 1978: Umwelt-
gutachten 1978.
Bundesrats-Drucksache 8/1980 vom 19.09.1978.

- REINHOLD, J.G., 1971: High phytate content of rural Iranian bread: a possible cause of human zinc deficiency.
Am. J. Clin. Nutr., 24, 1204-1206.
- REINHOLD, J.G., K. NASR, A. LAHIMGARZADEH, and H. HEDAYATI, 1973: Effects of purified phytate and phytate-rich bread upon metabolism of zinc, calcium, phosphorus and nitrogen in man.
Lancet, No. 7798, 283-288.
- REVIS, N.W., and T.R. OSBORNE, 1984: Dietary protein effects on cadmium and metallothionein accumulation in the liver and kidney of rats.
Environ. Health Persp., 54, 83-91.
- RICHARDSON, M.E., M.R.S. FOX, and B.E. FRY, 1974: Pathological changes produced in Japanese quail by ingestion of cadmium.
J. Nutr., 104, 323.
- ROELS, H., R. LAUWERYS, and A.N. DARDENNE, 1983: The critical level of cadmium in human renal cortex: a reevaluation.
Toxicol. Letters, 15, 357-360.
- ROHLEDER, H., 1982: Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigenanhörung, Umweltbundesamt, Berlin.
- ROSE, H.E., and J. QUARTERMAN, 1984: Effects of dietary phytic acid on lead and cadmium uptake and depletion in rats.
Environ. Res., 35, 482-489.
- ROWLAND, R.D., D.J. BRAY, and J.S. BUCK, 1979: Cadmium retention in chick kidney, liver and duodenum.
Poultry Sci., 58, 1101.
- RUCHAY, D., 1982: Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigenanhörung, Umweltbundesamt, Berlin.

- RYAN, J.A., H.R. PAHREN, and J.B. LUCAS, 1982: Controlling cadmium in the human food chain: a review and rationale based on health effects.
Environ. Res., 28, 251-302.
- SACHS, L., 1974: Angewandte Statistik, 4. Aufl., Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
- SAKAMOTO, J., 1976: Experimental studies on the absorption of trace amounts of cadmium.
Juzen Igakkai Zasshr, 83 (4), 533-542, Fisheries and marine service translation series No. 3674, regional library, Halifax, Canada.
- SANDSTRÖM, B., B. NÄVERT, and A. CEDERBLAD, 1984: Effect of soyprotein on zinc absorption from composite meals.
In: Trace element metabolism in man and animals - 5, Aberdeen, 49.
- SASSER, L.B., and G.E. JARBOE, 1977: Intestinal absorption and retention of cadmium in neonatal rat.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 41, 423-431.
- SASSER, L.B., and G.E. JARBOE, 1980: Intestinal absorption and retention of cadmium in neonatal pigs compared to rats and guinea pigs.
J. Nutr., 110, 1641-1647.
- SAVAGE, J.E., J.M. YOHE, E.E. PICKETT, and B.L. O'DELL, 1964: Zinc metabolism in the growing chick. Tissue concentration and effect of phytate on absorption.
Poultry Sci., 43, 420-426.
- SCHÄFER, S.G., and W. FORTH, 1984: Effect of acute and subchronic exposure to cadmium on the retention of iron in rats.
J. Nutr., 114, 1989-1996.
- SCHALLER, D., 1978: Fiber content and structure in foods.
Am. J. Clin. Nutr., 31, 99-102.

- SCHENKEL, H., 1983: Einflußfaktoren auf das Stoffwechselverhalten von Schwermetallen bei landwirtschaftlichen Nutztieren.
Wissenschaft und Umwelt, SH.4/83, 289-295.
- SCHENKEL, H., M. MÜLLER, und C. STROBEL, 1982: Cadmium-Konzentrationen in verschiedenen Geweben von Ferkeln nach unterschiedlicher Calcium- und Phosphor-Versorgung.
Vortragsmanuskript, VDLUFA/Münster.
- SCHEUERMANN, S.E., 1984: Untersuchungen zur Hydrolyse von Phytat in vitro und in vivo und ihr Einfluß auf die Bioverfügbarkeit von Zink.
Dissertation, Universität Hohenheim.
- SCHORMÜLLER, J. (Ed.), 1967: Handbuch der Lebensmittelchemie V. Kohlenhydratreiche Lebensmittel.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
- SCHWARTZ, S.E., G.D. LEVINE, and C.M. STARR, 1982: Effects of dietary fiber on intestinal ion fluxes in rats.
Am. J. Clin. Nutr., 36, 1102-1105.
- SEEGER, R., 1978: Cadmium in Pilzen.
Z. Lebensm. Unters.-Forsch., 166, 23-34.
- SELL, J.L., 1975: Cadmium and the laying hen: apparent absorption, tissue distribution and virtual absence of transfer into egg.
Poultry Sci., 54, 1674-1678.
- SHARMA, R.P., J.G. STREET, M.P. VERNA, and J.L. SHUPE, 1979: Cadmium uptake from feed and its distribution to food products of livestock.
Environ. Health Persp., 28, 59-66.
- SIEWICKI, T.C., J.E. BALTHROP, and J.S. SYDLOWSKY, 1983: Iron metabolism of mice fed low levels of physiologically bound cadmium in oyster or cadmium chloride.
J. Nutr., 113, 1140-1149.

- SMITH, K.T., R.J. COUSINS, B.L. SILBON, and M.L. FAILLA, 1978: Zinc absorption and metabolism by isolated, vascularly perfused rat intestine. *J. Nutr.*, 108, 1849-1857.
- SQUIBB, K., and R. COUSINS, 1974: Control of cadmium binding protein synthesis in rat liver. *Environ. Physiol. Biochem.*, 4, 24-30.
- STREET, J.J., W.L. LINDSAY, and B.R. SABEY, 1977: Solubility and plant uptake of cadmium in soils amended with cadmium and sewage sludge. *J. Environ. Qual.*, 6, 72-77.
- STYPEREK, P., und D. SAUERBECK, 1983: Zur chemischen Extraktion des Cadmiums aus verschiedenen Böden im Vergleich zu dessen Aufnahme durch Pflanzen. *VDLUFA-Mitteilungen*, Heft 2/83, 297-301.
- SUGAWARA, C., and N. SUGAWARA, 1974: Cadmium toxicity for rat intestine especially on the absorption of calcium and phosphorus. *Japan. J. Hyg.*, 28, 511-516.
- SUGAWARA, C., and N. SUGAWARA, 1975: The inductive effect of cadmium on protein synthesis of rat intestine. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 14, 159-162.
- SULLIVAN, M.F., J.T. HARDY, B.M. MILLER, R.L. BUSCHBOM, and T.C. SIEWICKI, 1984: Absorption and distribution of cadmium in mice fed diets containing either inorganic or oyster-incorporated cadmium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 72, 210-217.
- SUZUKI, S., T. TAGUCHI, and G. YOKAHASHI, 1969: Dietary factors influencing upon the retention of orally administered $^{115}\text{mCdCl}_2$ in mice with special reference to calcium and protein concentrations in diet. *Ind. Health*, 7, 155-162.

- SUZUKI, K.T., S. TAKENAKA, and K. KUBOTA, 1979: Fate and comparative toxicity of metallothioneins with differing Cd/Zn ratios in rat kidney.
Arch. Environ. Contam. Toxicol., 8, 85-95.
- SWERDEL, M.R., and R.J. COUSINS, 1982: Induction of kidney metallothionein and metallothionein messenger RNA by zinc and cadmium.
J. Nutr., 112, 801-809.
- TAGUCHI, T., and K. NAKAMURA, 1982: Isolation and properties of cadmium-binding protein induced in rat small intestine by oral administration of cadmium.
J. Toxicol. Environ. Health, 9, 401-409.
- TAYLOR, A.N., and R.H. WASSERMAN, 1967: Vitamin D₃-induced calcium-binding protein: partial purification, electrophoretic visualization, and tissue distribution.
Arch. Biochem. Biophys., 119, 536-540.
- TORAASON, M., and E.C. FOULKES, 1984: Interaction between calcium and cadmium in the 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulated rat duodenum.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 75, 93-104.
- TRAVIS, C.C., and A.G. HADDOCK, 1980: Interpretation of the observed age-dependency of cadmium body burdens in man.
Environ. Res., 22, 46-60.
- TSUCHIYA, K. (Ed.), 1978: Cadmium studies in Japan: a review. Elsevier/North-Holland Biochemical Press, Amsterdam.
- UEBERSCHÄR, K.H., H. VOGT, K. NEZEL, und S. MATTHES, 1982: Verminderung der Cadmium-Toxizität bei Broilern durch Selenzusätze zum Futter.
Arch. Geflügelkde., 46, 9-13.
- UMWELTBUNDESAMT, 1977: Luftqualitätskriterien für Cadmium, Berichte 4/77, Berlin.
- UMWELTBUNDESAMT, 1981: Cadmium-Bericht 1/81, Berlin.

- UTHE, J.F., and C.L. CHOU, 1979: Cadmium levels in selected organs of rats fed three dietary forms of cadmium. J. Environ. Sci. Health, A14, 117-134.
- VALBERG, L.S., J. SORBIE, and D.L. HAMILTON, 1976: Gastrointestinal metabolism of cadmium in experimental iron deficiency. Am. J. Physiol., 231, 462-467.
- VETTER, H., 1982: Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigenanhörung, Umweltbundesamt, Berlin.
- VOGT, H., S. MATTHES, und K. NEZEL, 1981: Der Einfluß von Cadmiumzusätzen zum Broiler- und Legehennenfutter auf Leistung und Gesundheit der Tiere und auf Rückstandsgelalte in den Geweben und den Eiern. Kraftfutter, 64, 174-176.
- VOHRA, P., G.A. GRAY, and F.H. KRATZER, 1965: Phytic acid-metal complexes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 120, 447-449.
- WAGNER, G.J., E. NULTY, and M. LeFEVRE, 1984: Cadmium in wheatgrain: its nature and fate after ingestion. J. Toxicol. Environ. Health, 13, 979-989.
- WAGNER, G.J., and M.M. TROTTER, 1982: Inducible cadmium binding complexes of cabbage and tobacco. Plant Physiol., 69, 804-809.
- WASHKO, P.W., and R.J. COUSINS, 1976: Metabolism of ^{109}Cd in rats fed normal and low-calcium diets. J. Toxicol. Environ. Health, 1, 1055-1066.
- WASHKO, P.W., and R.J. COUSINS, 1977: Role of dietary calcium and calcium binding protein in cadmium toxicity in rats. J. Nutr., 107, 920-928.
- WEBB, M., 1972: Binding of cadmium ions by rat liver and kidney. Biochem. Pharmacol., 21, 2751-2765.

- WEBB, M., and A.T. ETIENNE, 1977: Studies on the toxicity and metabolism of cadmium-thionein.
Biochem. Pharmacol., 26, 25-30.
- WEBSTER, W.S., 1978: Cadmium-induced fetal growth retardation in the mouse.
Arch. Environ. Health, 33, 36-42.
- WEIGEL, H.J., and H.J. JÄGER, 1980: Subcellular distribution and chemical form of cadmium in bean plants.
Plant Physiol., 65, 480-482.
- WEIGERT, P., J. MÜLLER, H. KLEIN, K.P. ZUFELDE, und J. HILLENBRAND, 1984: Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber in und auf Lebensmitteln.
ZEBS-Hefte 1/84 des Bundesgesundheitsamtes, Dietrich-Reimer-Verlag, Berlin.
- WELZEL, 1982: Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigenanhörung, Umweltbundesamt, Berlin.
- WESER, U., F. DONAY, and H. RUPP, 1973: Cadmium-induced synthesis of hepatic metallothionein in chicken and rats.
- WESSLING, E., 1984: TGD-Untersuchungsbericht vom 16.11.84.
Persönliche Mitteilung.
- WHO, 1972: Evaluation of certain food additives and the contaminants mercury, lead and cadmium.
WHO Technical Report Series No. 505, Genf.
- WHO, 1977: Task group on environmental health criteria for cadmium, Genf.
- WHO, 1979: Environmental health criteria for cadmium.
Interim Report EHE/EHC:79.20.
- WHO, 1980: Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals.
WHO Technical Report Series No. 647, Genf.

- WINKLER, C., W.A. RAMBECK, W.E. KOLLMER, and H. ZUCKER, 1984: Der Einfluß der Calcium-, Phosphor- und Vitamin D-Zufuhr auf die Cadmium-Retention in Leber und Nieren beim wachsenden Huhn. Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde., 51, 250-256.
- WISE, A., 1983: Dietary factors determining the biological activities of phytate. Nutr. Abstr. Rev., 53, 791-806.
- WISE, A., and D.J. GILBURT, 1981: Binding of cadmium and lead to the calcium-phytate complex in vitro. Toxicol. Letters, 9, 45-50.
- WISE, A., and D.J. GILBURT, 1982: In vitro competition between calcium phytate and the soluble fraction of rat small intestine contents for cadmium, copper and zinc. Toxicol. Letters, 11, 49-54.
- YOSHIKAWA, H., and H. OHTA, 1982: Interaction of metals and metallothionein. In: FOULKES, E.C. (Ed.): Biological roles of metallothionein, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, New York.
- ZMUDZKI, J., G.R. BRATTON, C. WOMAC, and L.D. ROWE, 1984: The influence of milk diet, grain diet, and method of dosing on lead toxicity in young calves. Toxicol. Appl. Pharmacol., 76, 490-497.

Herrn Prof. Dr. H. Zucker danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die stets gewährte Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Besonders danke ich Herrn Dr. habil. W.A. Rambeck für seine allzeit freundliche Betreuung und für zahlreiche wertvolle Anregungen bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Sehr bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. W.E. Kollmer, Abteilung für Nuklearbiologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH in München-Neuherberg für die Bereitstellung des AAS-Labors und für viele hilfreiche Ratschläge und Informationen, sowie bei Herrn H. Ruhstorfer für seine Hilfe in allen technischen Belangen der Cd-Analysen.

Ebenso danke ich Frau Dr. E. Wessling vom Tiergesundheitsdienst Bayern e.V. in Grub für ihre engagierte Mitarbeit bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung der Versuchstiere.

Mein Dank gilt weiterhin Frau A. Wetzels und Andrea Bachhuber sowie allen Kolleginnen und Kollegen, insbesondere Roland Hettich, für ihre hilfsbereite Unterstützung bei den labortechnischen Arbeiten und der praktischen Versuchsdurchführung.

Auch dem gesamten Personal der Abteilung vom Oberwiesenfeld danke ich für seine Hilfe durch Rat und Tat.

Für die gewissenhafte Ausführung aller Schreibarbeiten bin ich Carolin Drescher sehr dankbar.

LEBENS LAUF

Georg Cornelius Meiringer

27. Januar 1958

geboren in München
Vater: Georg Meiringer
Mutter: Ilse Meiringer,
geb. Grubert

1964 - 1968

Volksschule an der süd-
lichen Auffahrtsallee,
München

1968 - 1977

Wittelsbacher Gymnasium,
München

Juni 1977

Abitur

Juli 1977 - September 1978

Grundwehrdienst in München,
3./sPiLehrBtl 210

WS 1978/79 - WS 1983/84

Studium der Tiermedizin an
der Ludwig-Maximilians-Uni-
versität München

November 1983

Staatsexamen, Approbation
und Beginn der Arbeiten für
die vorliegende Dissertation

März 1984 - Februar 1985

Tätigkeit als wissenschaft-
liche Hilfskraft am Insti-
tut für Physiologie, Phy-
siologische Chemie und Er-
nährungsphysiologie der
Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universi-
tät München

